



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**NAZAL POLİPOZİS ÖN TANILI HASTALARDA FESS
OPERASYONUNUN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Demet ALKILINÇ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2022



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**NAZAL POLİPOZİS ÖN TANILI HASTALARDA FESS
OPERASYONUNUN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Demet ALKILINÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gül ÖZBİLEN ACAR

İSTANBUL
Ağustos, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Demet ALKILINÇ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "NAZAL POLİPOZİS ÖN TANILI HASTALARDA FESS OPERASYONUNUN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad

Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gül ÖZBİLEN ACAR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: Eylül ,2022

Yazar Bildirimi

“NAZAL POLİPOZİS ÖN TANILI HASTALARDA FESS OPERASYONUNUN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Demet ALKILINÇ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2022

Dr. Demet ALKILINÇ

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr. Demet ALKILINÇ



Sabaha karşı okyanus sahilinde yürüyüşe çıkan yaşlı adam, uzakta sahilde birini görür. Biraz daha yaklaştığında bir çocuğun yerden kıyıya vuran deniz yıldızlarını yerden alıp denize doğru fırlattığını farkeder. Adam iyice meraklanıp çocuğun yanına yaklaşır. 'Çocuk ne yapıyorsun? Deniz yıldızlarını neden okyanusa atıyorsun?' diye sorar. Çocuk adama döner ve derki "Güneş yükseldiği zaman sular çekiliyor ve deniz yıldızları kıyıya vuruyor. Eğer onları denize atmazsam susuzluktan ölecekler. Adam 'Sahil kilometrelerce devam ediyor, hangi birini atacaksın? Ne farkederki?' der. Çocuk yerden bir deniz yıldızı daha alır ve denize doğru atar 'Bak gördün mü işte bu deniz yıldızı için farkettiler.'

Asistanlığım ve tez sürecim boyunca istisnasız her konuda her zaman yanımda olan, deneyim ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan çok sevgili tez hocam Prof. Dr. Gül ÖZBİLEN ACAR'a,

Yine asistanlık sürem boyunca cerrahi bilgi ve donanımıyla yol gösteren klinik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mahmut Tayyar KALCIOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini eksik etmeyen sevgili Doç. Dr. Osman İlkay ÖZDAMAR'a,

Yine asistanlığım boyunca her konuda destek olan Doç. Dr. Ahmet MUTLU'ya,

Gerek hekimliğiyle gerek etik davranışlarıyla örnek aldığım özveri ve sabırla her daim desteğini esirgemeyen Başasistan Op. Dr. Numan KÖKTEN abime, İhtisasım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim, tecrübe, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli uzmanlarıma,

Tez sürecim boyunca bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen, tezimin oluşmasında adım adım yardımcı olan sevgili Doç. Dr. İlknur BİNGÜL'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta sevgili eş kıdemim Can ÖZEL olmak üzere asistan arkadaşlarıma;

Bizlere yardımlarıyla destek olan kliniğimiz hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Bu hikâyeyle hekimlik hayatımda yer edinen sevgili Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVER hocam ve mezunu olmaktan her zaman gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi' ne sonsuz teşekkürler.

Teşekkür

Ve son olarak teşekkürlerin en büyüğü bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim, varlıklarıyla güç veren çok sevgili canım ailem, arkadaşlarıma sonsuz saygı ve sevgilerimle.

Dr. Demet ALKILINÇ

demetalkilinc@hotmail.com



Özet

NAZAL POLİPOZİS ÖN TANILI HASTALARDA FESS OPERASYONUNUN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Nazal polipozis etyolojisi multifaktöriyel olduğundan etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamayan, nazal ve paranasal sinüs mukozasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Burun tıkanıklığı, şikayetiyle başvuran her hastada ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Tedavisi medikal ve cerrahi basamakları içermekle birlikte multidisipliner yaklaşımı gerektirmez. Biz çalışmamızda endoskopik sinüs cerrahisi planlanan nazal polipozis tanılı hastalarda preoperatif ve postoperatif serumda oksidan marker olan ROS (Reactive Oxidative Species), TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) ve antioksidan olan FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), Total-SH (Total sulphhydryl), GSHPx (Glutasyon Peroksidaz), CAT (Katalaz), SOD (Süperoksid Dismutaz) marker düzeylerini serumda ölçerek, nazal polipozisin oluşturduğu oksidatif stresi yorumlamayı amaçladık.

Yöntem: Bu prospektif çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniğinde Nazal polipozis tanısı ile takip edilerek, medikal tedaviden fayda görmeyen endoskopik sinüs cerrahisi planlanan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar; aterosklerotik kalp hastalığı, malignite, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve ciddi sistemik hastalıklar açısından sorgulanmıştır. Bu hastalıklardan herhangi birine sahip olanlar, araştırılan moleküllerin serum değerlerine olabilecek etkileri nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya yaşları 18 ile 73 arasında değişmekte olan, 6'sı (%17.1) kadın ve 29'u (%82.9) erkek olmak üzere toplam 35 olgu dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 46.80±14.41 yıldır. Endoskopik sinüs cerrahisi planlanan hastalardan operasyondan 3 hafta önce ve postoperatif 3. haftada serumda, oksidan marker olan ROS (Reactive Oxidative Species), TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) ve antioksidan olan FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), Total-SH (Total sulphhydryl), GSHPx (Glutasyon

Peroksidaz), CAT (Katalaz), SOD (Süperoksid Dismutaz) markerların serum düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Preoperatif ROS serum düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen ROS serum düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p: 0.012; p<0.05). Preoperatif TBARS serum düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.000; p<0.05). Preoperatif dönem AOPP düzeyine göre, postoperatif dönemde AOPP düzeylerinde azalma gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p: 0.216; p>0.05). Preoperatif dönem FRAP düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlenmiştir (p: 0.000; p<0.05). Preoperatif dönem Total-SH düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.000; p<0.05). Preoperatif dönem GSHPx düzeyine göre, postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p: 0.655; p>0.05). Preoperatif dönem CAT düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen artış gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.002; p<0.05). Preoperatif dönem SOD düzeyine göre, postoperatif dönemde artış gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olarak yorumlanmamıştır (p: 0.085; p>0.05). Çalışmamızda oksidan markerlar olan ROS (Reactive Oxidative Species), TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) serum düzeylerinde, endoskopik sinüs cerrahisi sonrası azalma gözlemlenmiştir. Antioksidan olan FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), Total-SH (Total sulphhydryl), GSHPx (Glutasyon Peroksidaz), CAT (Katalaz), SOD (Süperoksid Dismutaz) markerların serum düzeylerinde ise GSHPx hariç artış gözlemlenmiştir.

Sonuç: Nazal polipozis tanılı endoskopik sinüs cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif oksidan sistem markerlarının ROS (Reactive Oxidative Species), TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) serum düzeylerinin azaldığı gözlenirken; antioksidan sistem markerlarının FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), Total-SH (Total sulphhydryl), GSHPx (Glutasyon Peroksidaz), CAT (Katalaz), SOD (Süperoksid Dismutaz) GSHPx hariç artış olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bu bulgularla uygun medikal tedavi modalitelerine rağmen semptomatik olarak devam eden nazal polipozis

olguları endoskopik sinüs cerrahisi ile tedavi edilerek, nazal polipozisin organizmada meydana getirdiği kronik enflamatuvar süreç kontrol altına alınarak oksidatif stres yükünün azaltıldığı sonucuna varılmıştır.



Abstract

THE EFFECT OF FUNCTIONAL ENDOSCOPIC SINUS SURGERY ON OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF NASAL POLYPOSIS

Aim: Nasal polyposis is a chronic inflammatory disease of the nasal and paranasal sinus mucosa, the etiology of which is not fully elucidated because its etiology is multifactorial. Nasal congestion should be included in the differential diagnosis of every patient presenting with the complaint. Although its treatment includes medical and surgical steps, it requires a multidisciplinary algorithm. In our study, we aimed to interpret the oxidative stress caused by nasal polyposis by measuring the oxidant markers ROS (Reactive Oxidative Species), TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) and antioxidant markers FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), Total-SH (Total sulphhydryl), GSHPx (Glutathione Peroxidase), CAT (Catalase), SOD (Superoxide Dismutase) levels in the preoperative and postoperative serum of patients with a diagnosis of nasal polyposis who were planned for endoscopic sinus surgery.

Method: This prospective study was planned by including patients who were followed up with the diagnosis of nasal polyposis in the Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Ear Nose, Throat and Head and Neck Surgery Clinic, and who were planned for endoscopic sinus surgery who did not benefit from medical treatment. Patients were questioned in terms of atherosclerotic heart disease, malignancy, hypertension, diabetes mellitus and chronic systemic diseases. Those with any of these diseases were not included in the study because of the possible effects of the investigated molecules on serum values. A total of 35 cases, aged between 18 and 73, including 6 (17.1%) females and 29 (82.9%) males, were included in the study. The mean age is 46.80 ± 14.41 years. The serum levels of the oxidant markers ROS (Reactive Oxidative Species), TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) and antioxidant markers FRAP (Ferric Reducing

Antioxidant Power), Total-SH (Total sulphhydryl), GSHPx (Glutathione Peroxidase), CAT (Catalase), SOD (Superoxide Dismutase) were measured in the serum of the patients who were planned for endoscopic sinus surgery 3 weeks before the operation and at the 3rd week postoperatively.

Results: Compared to the preoperative period ROS serum level, the decrease in the postoperative ROS serum level was observed to be statistically significant ($p: 0.012$; $p<0.05$). According to the preoperative TBARS serum level, the decrease observed in the postoperative period is statistically significant ($p: 0.000$; $p<0.05$). While a decrease was observed in AOPP serum levels in the postoperative period compared to the preoperative period AOPP serum level, no statistically significant change was observed ($p: 0.216$; $p>0.05$). According to the preoperative period FRAP serum level, the increase in the postoperative period was statistically significant ($p: 0.000$; $p<0.05$). According to the preoperative period Total-SH serum level, the increase in the postoperative period is statistically significant ($p: 0.000$; $p<0.05$). According to the preoperative period GSHPx serum level, there was no statistically significant change in the postoperative period ($p: 0.655$; $p>0.05$). According to the preoperative period CAT serum level, the increase seen in the postoperative period was observed and it was statistically significant ($p: 0.002$; $p<0.05$). According to the preoperative period SOD serum level, an increase was observed in the postoperative period, but it was not interpreted as a statistically significant change ($p: 0.085$; $p>0.05$). In our study, a decrease was observed in serum levels of oxidant markers ROS (Reactive Oxidative Species, TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) after endoscopic sinus surgery. Antioxidant FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), Total-SH (Total-SH) sulphhydryl), GSHPx (Glutathione Peroxidase), CAT (Catalase), SOD (Superoxide Dismutase) markers increased in serum levels except GSHPx.

Conclusion: Postoperative oxidant system markers ROS (Reactive Oxidative Species, TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance), AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) serum levels were observed to decrease in patients who had endoscopic sinus surgery with a diagnosis of nasal polyposis; -SH (Total sulphhydryl), GSHPx (Glutathione Peroxidase), CAT

(Catalase), SOD (Superoxide Dismutase) It was observed that there was an increase except GSHPx.

With these findings obtained in our study, it was concluded that nasal polyposis cases that persisted symptomatically despite appropriate medical treatment modalities were treated with endoscopic sinus surgery, and the chronic inflammatory process caused by nasal polyposis in the organism was controlled and the oxidative stress load was reduced.



İçindekiler

Tablo Listesi	xii
Şekil Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL SİNÜS EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2 NAZAL KAVİTE LATERAL DUVAR ANATOMİSİ.....	4
2.3 PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ	8
2.4 BURUN VE PARANAZAL SİNÜSLERİN FİZYOLOJİSİ	11
2.5 NAZAL POLİPOZİS	12
2.5.1. Tanım ve Tarihçe	12
2.5.2. Epidemiyoloji	13
2.5.3. Nazal Polip Güncel Sınıflandırma.....	13
2.5.4. Nazal Polip Etiyoloji	16
2.5.4.1. Kronik lokal enfeksiyonlar ve süperantijenler	16
2.5.4.2. Alerji.....	17
2.5.4.3. Mukozal temas	17
2.5.4.4. Aerodinamik faktörler	17
2.5.4.5. Genetik faktörler	18
2.5.4.6. Nazal polipozis, astım ve aspirin intoleransı (SAMTER Sendromu).....	18
2.5.5. Semptom ve Bulgular	19
2.5.6. Nazal Polipozis Tanı Ve Preoperatif Değerlendirme	19
2.5.6.1. Nazal endoskopi	19
2.5.6.2. Görüntüleme	20
2.5.6.3. Nazal biyopsi	21
2.5.6.4. Testler	21
2.5.7. Ayırıcı Tanı	22
2.5.8. Nazal Polipozis Tedavi Modaliteleri.....	22
2.5.8.1. Medikal tedavi	23
2.5.8.2. Cerrahi tedavi.....	27

2.6	OKSİDATİF STRES	30
2.6.1.	Prooksidan Belirteçler.....	30
2.6.1.1.	Protein oksidasyonu belirteçleri.....	30
2.6.1.2.	Lipit oksidasyon belirteçleri	31
2.6.2.	Antioksidan Belirteçler	32
2.6.2.1.	Hücre içi antioksidan savunma	32
2.6.2.2.	Hücre dışı antioksidan savunma	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1	OLGULAR.....	35
3.2	CERRAHİ.....	36
3.3	SERUM ÖRNEKLERİNİN ALINMASI, İŞLENMESİ VE SAKLANMASI.....	37
3.3.1.	Serumda/Plazmada Yapılan İncelemeler.....	38
3.4	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
4.	BULGULAR	44
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	50
5.1	SONUÇ	56
Kaynaklar		58
Ekler		68
Etik Kurul Onay Formu		70

Tablo Listesi

3.1:	Total SH Grubu Tayininde Deney Ortamı.....	40
4.1:	Oksidatif Stres Markerlarının Preoperatif-Postoperatif Ölçümlerinin Ortalaması ve İstatiksel Ölçüm.....	44
4.2:	Revizyona İlişkin Değerlendirmeler	49

Şekil Listesi

2.1:	Paranasal Sinüslerin Embriyolojik Gelişimi	4
2.2a:	Nazal Septum ve Lateral Duvar Anatomik Komşuluklar.....	7
2.2b:	Nasal Septumun Yapısı ve Anatomik Komşulukları	7
2.3a:	Paranasal Sinüslerin Yerleşimi ve Anatomik Komşulukları (horizontal kesit)	11
2.3b:	Paranasal Sinüslerin Yerleşimi ve Anatomik Komşulukları (sagittal kesit)	11
2.4:	EPOS 2020' ye göre Primer Kronik Sinüzit Sınıflandırması	14
2.5:	EPOS 2020' ye göre Sekonder Kronik Sinüzit Sınıflandırması.....	14
2.6:	İnflamasyon Kaskadlarında Rol Alan Hücreler ve Salgılanan Sitokinler.....	15
2.7:	Nazal endoskopi ile visüelize edilen nazal polip dokusu (klinikimizde takipli bir hastanın nazal endoskopik muayene bulgusu)	20
2.8:	Lund Kennedy Endoskopi Skoru	20
2.9:	Lund Mackay Evreleme.....	21
2.10:	EPOS 2020 NP'li KRS Biyolojik Tedavi Endikasyonları.....	26
2.11:	EPOS 2020 NP'li KRS Biyolojik Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	27
2.12:	Maksiller Sinüs Ostiuma Ulaşabilmek İçin Yapılan Unsinektomi ..	29
4.1:	Preoperatif-Postoperatif ROS Düzeyleri Değişimi.....	45
4.2:	Preoperatif-Postoperatif TBARS Düzeyleri Değişimi.....	45
4.3:	Preoperatif-Postoperatif AOPP Düzeyleri Değişimi	46
4.4:	Preoperatif-Postoperatif FRAP Düzeyleri Değişimi	46
4.5:	Preoperatif-Postoperatif Total-SH Düzeyleri Değişimi	47
4.6:	Preoperatif-Postoperatif GSHPx Düzeyleri Değişimi.....	47
4.7:	Preoperatif-Postoperatif CAT Düzeyleri Değişimi	48
4.8:	Preoperatif-Postoperatif SOD Düzeyleri Değişimi	48

AFRS	Allerjik Fungal Rinosinüzit
AOPP	Advanced Oxidation Protein Products (İleri Protein Oksidasyon Ürünleri)
AR.....	Alerjik Rinit
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	Katalaz
COX-1	Siklooksijenaz 1
DCF	Diklorofloresein
DCFH.....	Diklorodihidrofloresin
DCFH-DA.....	Diklorodihidrofloresin Diasetat
DTNB.....	5,5'- Ditiyobis 2-nitrobenzoik Asidi
EKP	Eozinofilik Katyonik Protein
eKRS.....	Eozinofilik Kronik Rinosinüzit
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
ESC	Endoskopik Sinüs Cerrahisi
FESC	Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
FRAP.....	Ferric Reducing Antioxidant Power
GSH.....	Glutasyon
GSHPx	Glutasyon Peroksidaz
GSSG.....	Okside Glutasyon
(H2O2)	Radikal Olmayan Hidrojen Peroksit
IFN-γ.....	İnterferon-Gama
IgA.....	İmmünglobulin A
IgE.....	İmmünoglobulin E
Ig M	İmmünoglobulin M
IL.....	İnterlökin
KI.....	Potasyum İyodur
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRS	Kronik Rinosinüzit
LK.....	Lund-Kennedy
LM	Lund-Mackay
(LOO*).....	Lipid Peroksit Radikalleri
(LOOH).....	Lipitperoksitlerine
MDA	Malondialdehit
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

MIST	Minimal İnvazif Sinüs Tekniği
N-ERD	NSAID-exacerbated respiratory disease
NO	Nitrit Oksit
NP.....	Nazal Polip
NSD	Nazal Septal Deviasyon
NT.....	Nitrotirozin
(O ₂ -)	Süperoksit Anyonu
(OH-).....	Hidroksil Radikali
OKS	Oral Kortikosteroidler
OUAS.....	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PCO	Protein Karbonil
PCR	Polymerase Chain Reaction
PG	Prostaglandin
PNS.....	Paranasal Sinüs
PON1	Paraoxanase 1
P-SH	Protein Tiyol
PUFA	Büyük Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
ROP	Reaktif Oksijen Partikülleri
ROS	Reactive Oxidative Species
RFU	Rölatif Floresan Ünite
SOD.....	Süperoksit Dismutaz
s-IgA.....	sekretuar İmmünglobulin A
SA.....	Staphylococcus aureus
SEA	Stafilokokal Enterotoksinler A
SEB	Stafilokokal Enterotoksinler B
TAS.....	Total Antioksidan Stres
TEP.....	1,1,3,3-tetraetoksipropan
TOS	Total Oksidan Stres
TSST-1	Toksik Şok Sendromu Toksin-1
TBA	Thiobarbituric Acid
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substance

GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal polip (NP); nazal kavite içerisine doğru protrüde olan benign mukozal oluşumlardır. Polip oluşumunda temel etken mukozal ödem ve inflamasyondur. İnflamasyonun etyolojisinde genetik faktörler, astım ve kistik fibrozis gibi eşlik eden hastalıklar, alerji ve immünite bozuklukları, aspirin sensitivitesi, inflamasyon kaskadının aktivasyonu gibi endojen etkenlerle; biyofilmlere bağlı olarak gelişen persistan enfeksiyonlar ve süperantijenler, fungal kolonizasyon ve sigara maruziyeti gibi ekzojen nedenlerin ortak rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın gelişiminde genetik alt yapı, immünolojik etkenler ve anatomik farklılıklar yer aldığından ve etyolojisi multifaktöryel olduğundan etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Altta yatan bu çeşitli faktörler sonucunda ortaya çıkan mukozal hasarla oluşan inflamasyon polip gelişimine zemin hazırlar. Kronik inflamasyonun oluşumunda kronik ve lokal enfeksiyonlar, aerodinamik hipotezler, mukozal etkileşim gibi bir çok hipotez öne sürülmüştür. Ancak hiçbir hipotez tek başına hastalığı açıklayamamaktadır.

Nazal polipozis, burun tıkanıklığı şikayetiyle başvuran hastalarda ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardan biridir. Hastalarda burun tıkanıklığı yanısıra, postnazal akıntı, burun akıntısı, koku/tad kaybında azalma, baş ve yüz ağrısı gibi şikayetlerde olabilmektedir. Tanı fizik muayene de endoskopik bakı ile poliplerin visüelize edilmesi ile çok kolay bir şekilde konulur.

Nazal polipozis tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Tedavinin medikal ve cerrahi basamakları mevcuttur. Tedavi yönetiminde hastanın şikayetleri göz önünde bulundurulmalıdır. Nazal polipoziste medikal ve cerrahi tedaviler sonrası nüks halen sıktır. Astım hastalarının %7'sinde (1), aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında (2), kistik fibrozisli

hastaların %40'ında NP görülmektedir (3). Alerjik rinitli hastalarda sıklığı %0,5 - 4,5 arasında değişmektedir (4). Non atopik astımda NP prevalansı %13 iken, atopik astımda NP prevalansı %5'tir (5).

Fonksiyonel ve sağlıklı sinüs mukozası için paranazal sinüs ostiumlarının açık ve aerasyonlarının tam olması gerekir. Ostiumların tıkanması sonrası parsiyel karbondioksit oranı artacak, oksijen basıncında düşüş olacaktır. Bu değişiklikler inflamasyon kaskadını aktifleştirecektir. Aktiflenen inflamasyon kaskadı ile birlikte artan inflamatuvar mediatörler mukozada remodelling oluşturuncalardır (6).

Moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal veya reaktif oksijen partikülleri (ROP) ismi verilmektedir. Bu moleküller, diğer moleküler yapılarla çok kolayca elektron alış verişini yaparak reaksiyona girebilmektedir. Serbest radikaller, bağışıklık sistemi hücrelerinden özellikle nötrofil ve makrofaj fonksiyonları için gerekli olsa da fazla üretimi doku hasarına neden olmaktadır. Serbest radikaller hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi önemli bileşenlerle reaksiyona girerek yapılarının bozulmasına neden olurlar. Reaktif oksijen partikülleri, sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin hücre içi ve hücre dışı etkileriyle üretilebilir. Reaktif oksijen partikülleri için esas kaynak aerobik solunum olsa da polimorfonükleer lökositler inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak ROP üretebilmektedir. Polip dokusundaki eozinofiller, makrofajlar, lenfositler ve nötrofillerin yüksek düzeyde bulunması potansiyel olarak reaktif oksijen partiküllerinin de yüksek düzeylerde olabileceğini göstermektedir. Oksidatif stresin astım, alerji, kronik tonsillit, ülseratif kolit gibi pek çok kronik inflamatuvar hastalığın gelişimindeki potansiyel rolü gösterilmiştir (7) - (8).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) vücuttaki etkileri çeşitli enzimatik ve non enzimatik mekanizmalarla dengelenmeye çalışılarak hücreler için etkisiz hale getirilir. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit anyonunu hidrojen peroksit'e çevirir. Katalaz (CAT), hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya dönüştürür. Glutatyon peroksidaz (GSHPx), selenyum içeren lipid peroksitleriyle, hidrojen peroksiti detoksifiye eden bir enzimdir. Bu enzimler dışında E ve C vitaminleri de hücre içi antioksidan dengenin sağlanmasında önemli rol oynarlar. Antioksidan aktivite ölçümü (Ferric Reducing Antioxidant Power, FRAP) serumda +3 değerlikli demir (Fe+3) iyonlarını +2

değerlikli demir (Fe+2) iyonlarına indirgeyen antioksidan güç ölçümüdür. Total SH grupları sistein amino asidi içeren glutatyon (GSH), albümin gibi çeşitli peptid ve proteinlerin yapılarındaki -SH gruplarını kapsar. Glutatyon, sistein, albumin ve diğer protein yapılarındaki SH grupları da vücudu oksidatif stresten korumaya çalışan doğal antioksidanlardır. Oksidatif proteinler oksidatif stresin hassas belirteçleridir. Hücre fonksiyonlarına katılırlar ve inflamasyon mediatörü gibi davranırlar. Protein oksidasyonunun belirteci ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP, advanced oxidation protein products), oksidatif stresin proteinler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından ölçülebilmektedir. Malondialdehit (MDA) lipit peroksidasyonunda en sık kullanılan belirteçlerdendir. Lipit peroksitler kararsız bileşikler olup hızlıca bozunma eğilimi gösterdiklerinden kısa zincirli alkanlar, aldehitler gibi çeşitli ürünlere dönüşebilirler. Dolayısı ile genelde Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) ve sitotoksik aldehitlerin ölçümleri yapılarak belirteç olarak kullanılmaktadır.

Nazal polipozis hastalarında kronik inflamasyona ve burun tıkanıklığı sonucu obstrüksiyona sekonder oksidan-antioksidan dengesinin bozularak oksidatif stres yükünün arttığı düşünülmektedir. Bu çalışmada medikal tedavi sonrası endoskopik sinüs cerrahisi planlanan nazal polipozis hastalarında preoperatif-postoperatif hastalardan elde edilen serumda oksidan-antioksidan dengenin değişiminin oksidatif stres markerları eşliğinde değerlendirilmesi ve böylece nazal poliplerin organizma için oksidan-antioksidan sistem üzerindeki etkisi araştırılacaktır. Bu doğrultuda ROS, TBARS, AOPP, gibi oksidatif stres markerları ve SOD, CAT, FRAP, GSHPx TOTAL-SH antioksidatif stres markerları çalışılarak NP hastalığının organizmada meydana getirdiği oksidatif stres yükünün araştırılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL SİNÜS EMBRİYOLOJİSİ

Erken fetal hayatta, paranasal sinüslerin gelişimi, lateral nazal duvarda başlar¹. Ethmoidoturbinal denen lateral nazal duvar çıkıntıları paranasal sinüs (PNS) gelişiminin başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Fetal hayatın 8. haftasında 5-6 çıkıntı olarak gelişen bu yapılar, füzyon ve regresyon sonucu 3 veya 4 çıkıntı olarak kalır. 8. Haftaya kadar lateral burun duvarı gelişir. İlk ethmotürbinal regresyonla bu oluşumun çıkan kısmı agger nasi'yi, inen kısmı unsinat proses'i meydana getirir. Orta konkayı ikinci ethmotürbinal, süperior konkayı üçüncü ethmotürbinal, —suprem konkayı ise dördüncü ve beşinci ethmotürbinaller birleşerek oluştururlar. Bu oluşumların inferiorundan köken alan maksilloturbinal çıkıntı ise alt konkayı oluşturur ve embriyolojik olarak etmoid kaynaklı olmadığı düşünülmektedir. Etmoidoturbinaller arasında uzanan primer oluk ise nazal meatus ve resesleri meydana getirir. Birinci ve ikinci etmotürbinaller arasında yer alan ilk primer oluğun inen kolu etmoidal infundibulum, hiatus semilunaris ve orta meatusu oluştururken çıkan bölümü de frontal resesin oluşumuna katkıda bulunur. Primordial maksiller sinüs ise etmoid infundibulumun inferior bölümünden gelişir. İkinci primer oluk süperior meatusu, üçüncü primer oluk ise suprem meatusu meydana getirir (9).

Maksiller sinüs ilk olarak 7. ve 10. Haftalarda görülmeye başlar. Sığ bir oluk şeklinde infundibulumdan maksiller kemik içerisine büyümeye başlar. Büyüme 17 yaşına kadar devam etmektedir.

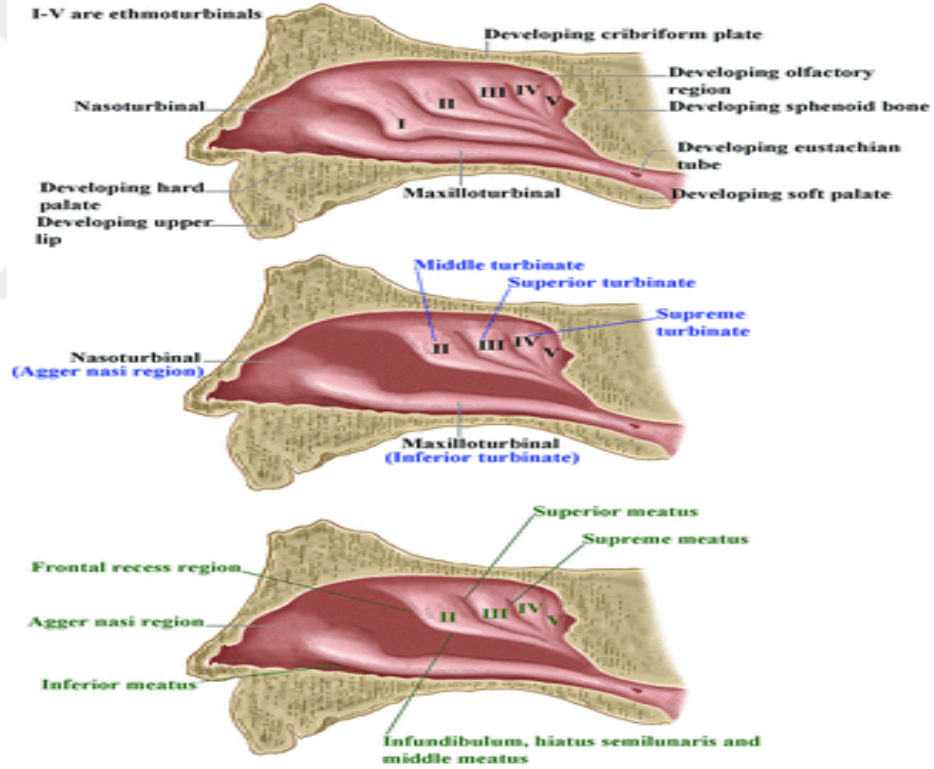
Gebeliğin 9. Ve 10. Haftalarında ise ethmoid sinüsler gelişmeye başlar. Nazal kapsül lateral duvarında 6-7 katlantı mevcuttur. Bu katlantılar

¹ Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş- boyun Cerrahisi. Ankara Güneş Yayınevi. 2004; 591-8.

arasında girintiler 3-4 hücre oluşturacak şekilde birleşerek ethmoid sinüsleri oluşturular.

Sfenoid sinüs 3. Ayda sfenoethmoid reseste girinti şeklinde ortaya çıkar. Doğumda küçük bir kavite şeklindedir. 7. yaşta tam büyüklüğüne ulaşır (10).

Frontal sinüs ve frontal resesin gelişimi oldukça komplike ve gelişiyile alakalı birçok hipotez öne sürülmektedir. Frontal sinüsün; bir ya da daha çok etmoid hücreden, frontal resesten veya etmoid infundibulumunun anterior süperior kısmından bir uzantı halinde gelişebileceği öne sürülen hipotezler arasındadır. Stammberger ise frontal sinüsün, resesin frontal kemik içine pnömatize olması sonucu meydana geldiğini savunmaktadır (11).



Şekil 2.1: Paranasal Sinuslerin Embriyolojik Gelişimi

2.2 NAZAL KAVİTE LATERAL DUVAR ANATOMİSİ

Burun boşluğu önde nares ile dış ortam hava ile temas kurarken, koana ile farinks bağlantısı kurmaktadır. Burun boşluğunun üst, alt, iç ve dış olmak üzere 4 duvarı vardır.

a) Üst duvar

Kemik yapıyı sfenoid kemiğin gövdesi, etmoid kemiğin lamina kribrosası, frontal kemik ve nasal kemik oluşturur.

b) Alt duvar

Ön $\frac{3}{4}$ ünü maksillanın proc. palatinus u arka $\frac{1}{4}$ ünü palatin kemiğin lamina horizontalisi oluşturur.

c) İç duvar

Septum tarafından oluşturulur. Kemik, kıkırdak ve membranöz septum olarak üç bölümdür. Kemik bölümünü etmoid kemiğin lamina perpendikularisi ve vomer tarafından meydana gelir. Kartilaj kısmını septal kartilaj oluşturur.

d) Dış duvar

Alt, orta ve üst konka ve bu yapıların altında bulunan meatuslardan oluşur. Bazen superior konkanın üstünde suprema konkada yer alır.

Alt konka: En büyük konkadır. Kalın müköz membranla kaplı ayrı bir kemik parçasıdır (5). Konkav dış yüzü ile dış duvar arasında kalan geçite meatus nasi inferior denir. Burun deliklerinden 2,5 cm arka tarafında duktus nazolakrimalisin açıldığı giriş kısmı bulunur. Duktus nasolakrimalisin medial kenarını hasner valvi denilen mukozal plika oluşturur.

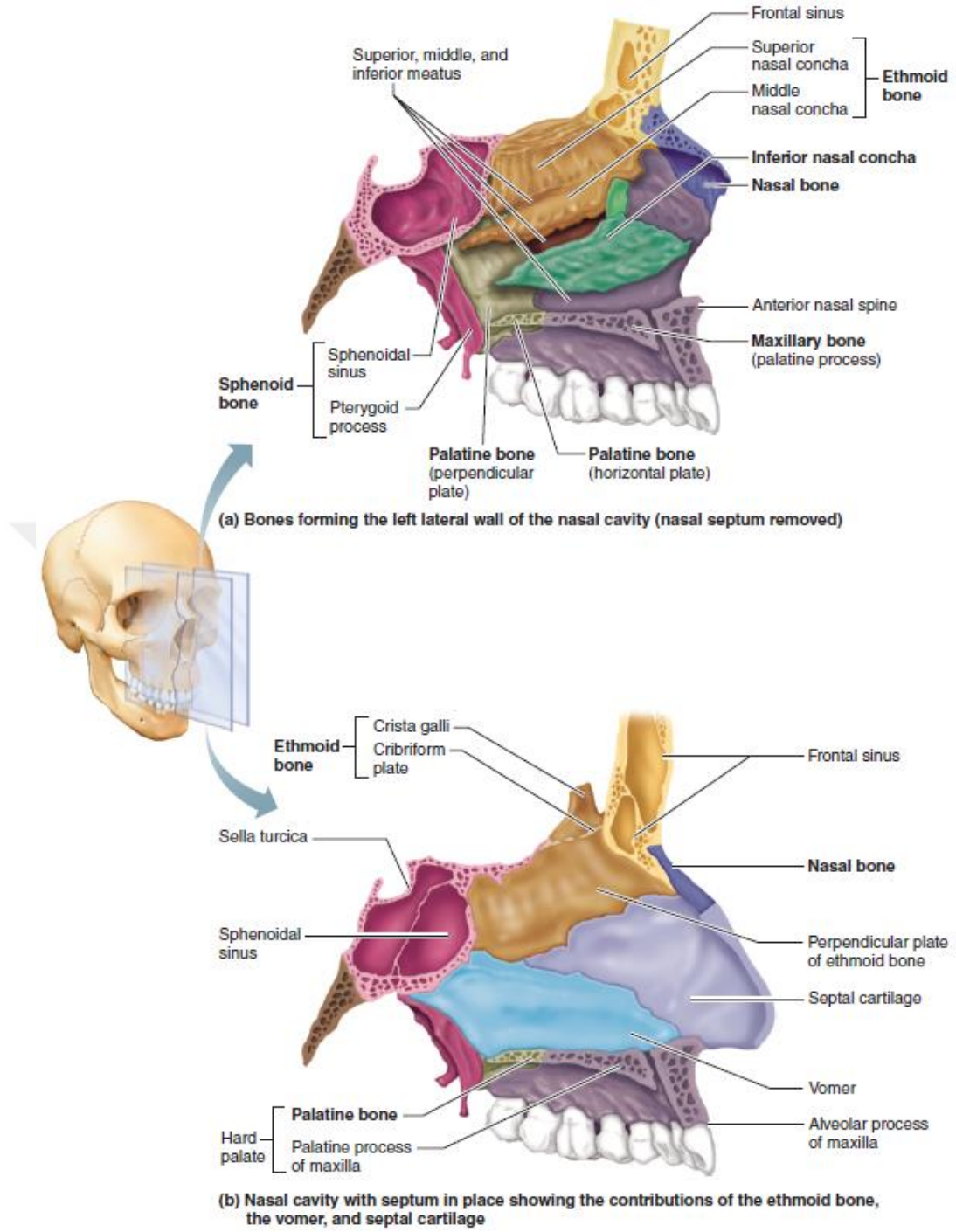
Orta konka: Etmoid kemiğin parçasıdır. Ön ucunun önündeki bölgeye agger nasi denir. Dış yüzü ile lateral duvar arasında kalan alan orta mea olarak adlandırılmaktadır. Orta meaya frontal sinüs, maksiller sinüs, anterior medial etmoidal sinüs hücreleri açılır.

Orta konkanın altındaki ilk yapı bulla etmoidalistir. Bullanın inferiorunda proc. uncinatus bulunur. Uncinat processin üst uzantısı farklı sonlanabilir;

1. Agger nasi hücresi veya lateral nazal duvarla birleşerek kör bir cep şeklide olan sulkus terminalisi oluşturabilir.
2. Kafa tabanına yapışabilir.
3. Orta konkaya yapışabilir.

Unsinat proces önde nazolakrimal kemiğe yapışır. Süperiora doğru yükselen parçası hastaların %70 inde lateral nazal duvara, %30 unda kafa tabanına veya orta konkaya yapışır. Unsinatın yapışma yeri frontal sinüs drenaj yerini belirler. Maksiller sinüs doğal ostiumu unsinat çıkıntı tarafından örtülür. Unsinat proses ve bulla etmoidalis arasında oluşan yarımay şeklindeki yarığa hiatus semilunaris denir. Hiatus semilunarisin lateralde oluşturduğu burnun lateral yan duvarı ile unsinat çıkıntı arasında cep şeklindeki yapıya etmoid infundibulum denir ve anterior etmoid hücreler ve maksiller sinüs buraya açılır.

Üst konka: Altında kalan geçide meatus nasi superior denir ve buraya posterior etmoid hücreler açılır. Üst konka ile sfenoidin gövdesi arasında kalan çıkmaza resessus sfenoetmoidalis denir ve buraya sfenoid sinüs açılır.



Şekil 2.2a: Nazal Septum ve Lateral Duvar Anatomik Komşuluklar

Şekil 2.2b: Nazal Septumun Yapısı ve Anatomik Komşulukları

2.3 PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ

Maksiller Sinüs

Paranasal sinüslerin en büyüğüdür. Tabanı nazal kavitenin laterali, tepesi zigomatik çıkıntıya doğru olan üçgen piramid şeklindedir. Sinüs tavanı orbita ile komşudur. Altta maksillanın alveolar ve palatin çıkıntısı ile komşudur. Sinüs ön duvarı infraalveolar sinir ve kan damarları ile komşudur.

Maksiller sinüs ostiumu medial duvarın arka üst bölümünde lokalize, 3-4 mm çapında ve 5 mm² alanındadır. Sıklıkla yerleşim yeri infundibulum alt arka yarısı ve etmoid bulla ön yüzlerinin kesişim bölgesidir. Maksiller sinüsün, alt konkanın yapışma yerinin 5-10 mm üzerindeki orta meatusun duvarına direkt olarak ya da nadiren infundibulumu açılan aksesuar ostiumu bulunur. Popülasyonun % 25-30 unda aksesuar ostium bulunur.

Frontal Sinüs

Sağ ve sol frontal sinüs kemik septum ile ayrılmış olup asimetriktir, bazen birden fazla septa ile ayrılabilir. Frontal kemik; nazal kemik, maksilla, zigomatik kemik, sfenoid kemik, paryetal kemik, lakrimal kemik, etmoid kemik ile eklem yapar. Yetişkin frontal sinüs 28 mm yüksekliğinde, 27 mm genişliğinde ve 17 mm derinliğindedir. Hacmi ortalama 6-7cm³ dür.

Frontal resess vasıtasıyla orta meaya açılır. Frontal resess sınırlarını; medialde orta konka, lateralde orbita, önde agger nasi, arkada etmoid bulla oluşturur. Frontal sinüs ön alt kemik duvar nazofrontal çıkıntı (beak) olarak adlandırılır. Agger nasi pnömotizasyonuna göre boyutu değişir. Agger nasi az pnömotize ise frontal beak frontal resese daha fazla uzanır ve resesi daraltır. Frontal beak, anteroposterior mesafeyi belirler.

Frontal resesin medial duvarını olfaktör fossanın lateral duvarı oluşturur. Bu duvarın yüksekliği kribriform tabakanın seviyesine bağlıdır. Frontal sinüs ostiumu genellikle sinüs alt duvarının posteromedialinde sıklıkla tabanın en alt noktasında yer alır. Lateral duvarı lamina papricea oluşturur. Tavanı fovea etmoidalis oluşturur. Ön etmoid arter lateralden mediale doğru 45 derecelik açı ile fovea etmoidalis boyunca ilerler. Anterior etmoid arter %14-43 oranında kafa tabanına asılı mezenter içinde bulunabilir.

Suprabullar reses varlığında frontal reseste bulunabilir. Unsinat prosess % 85 oranında lamina papriseaya tutunur. Frontal resess %85 oranında unsinat prosess ile orta konka arasında bulunur. Unsinat %14 oranında etmoid çatıya %1 oranında da orta konkaya tutunur. Frontal resess %15 oranında unsinat prosess ile lamina paprisea arasında bulunur. Frontal resesin arka duvarını etmoid bullanın ön duvarı oluşturur. Ager nasi, ön yerleşimli anterior etmoidal hücredir ve %93 oranında bulunmaktadır. Paranazal bilgisayarlı tomografi görüntüleme sisteminde koronal kesitlerde ilk göze çarpan hücredir ve orta konka görülmeye başlamadan hemen önce yerleşir.

Kuhn sınıflaması:

1. Ager nasi hücresi
2. Supraorbital etmoid hücreler
3. Frontal hücreler
 - Tip 1: ager nasi üzerinde bir adet frontal reses hücresi
 - Tip 2: ager nasi üzerinde sıralı etmoidal hücreler
 - Tip 3: frontal sinüse sefalik taraftan pnömotize olan tek büyük hücre
 - Tip 4: izole frontal sinüs hücresi
4. Frontal bulla hücreleri
5. Suprabullar hücre
6. İnterfrontal sinüs septal hücresi International Frontal Sinus Anatomy Classification, frontal hücrelere yeni bir sınıflama tanımlamıştır (12).

Sfenoid Sinüs

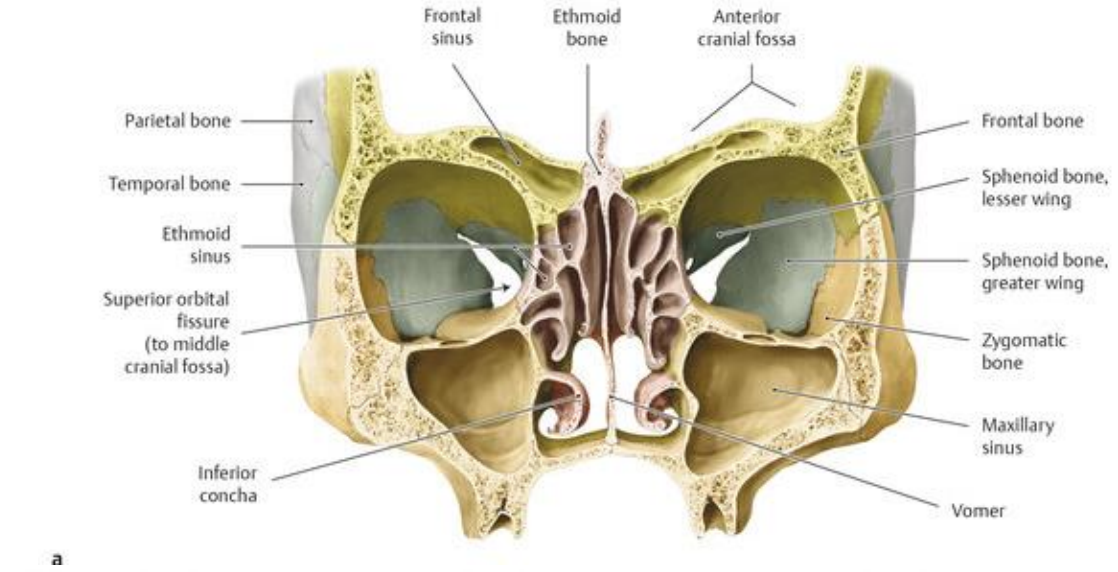
Sfenoid kemik içerisinde lokalizedir. Sinüs orta hatta kemik septum yer alır. Sinüs anterosuperiorunda optik kiazma yer alır. Sfenoid kemiğin ön kenarı arka orbital duvarın küçük bir bölümünü yapar. Alt duvar nazofarenks süperioru ile komşudur. Arka kısmında kemik duvar sinüsü baziler arter ve ponstan ayırır. Sinüs lateralde optik sinir, internal karotid arter ve kavernöz sinüs ile komşudur. Optik sinir sinüs üst duvarı lateralinde arkaya ve mediale doğru seyreder. Optik sinir altında internal karotis arterin kabarıklığı yer alır. Sinüs taban seviyesinin 11-14 mm yukarısında nazal septumun ise 4-5 mm lateralindedir. Ostium burun tabanından 30 derece

yukarda aranmalıdır. Sfenoid sinüsün drenajı nazal konkaların en üst seviyesi olan sfenoetmoid resesin arka bölümüne olur.

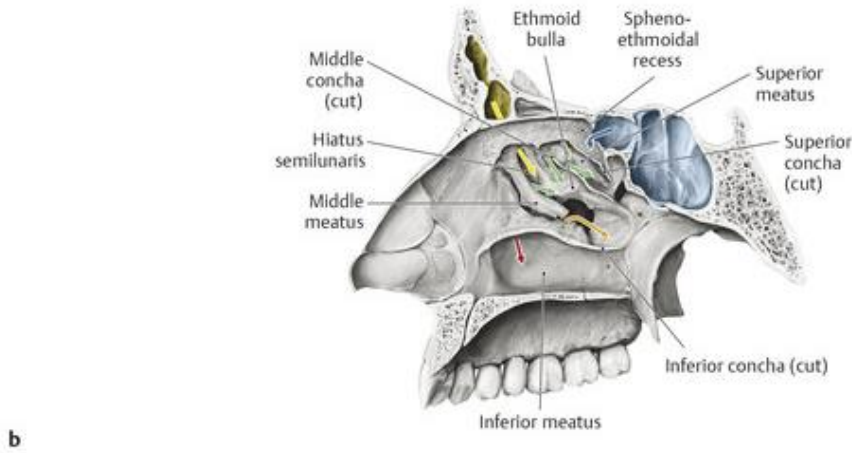
Etmoid Sinüsler

Etmoid sinüslerin lateral duvarını lamina papricea oluşturur ve bu yapı ayrıca orbita medial duvarıdır. Anterior kranial fossa etmoid hücrelerden medialde ince kribriiform tabaka ile laterale doğru ise etmoid kemiğin horizontal lamellası ile ayrılır. Orta konka etmoid sinüslerin medial sınırını oluşturur. Arkada etmoid labirent direkt sfenoid sinüsle komşudur. Lateral lamellanın uzunluğu kribriiform tabakanın etmoid çatı ile ilişkisi Keros sınıflamasına bağlı olarak değişir. Keros tip 1 kafa tabanında kribriiform tabaka etmoid çatının 1-3 mm aşağısında yer alır. Keros tip 2 de mesafe 4-7 mm dir. Keros tip 3 de bu mesafe 8-16 mm kadar uzundur. Etmoid hücreler birbirinden 5 lamella ile sınırlanır.

Bu lamellalar sırası ile; 1.unsinat proces,2.etmoid bulla,3.grand lamella,4.superior konka 5.suprema konka dan oluşur. Grand lamella anterior ve posterior etmoid hücrelerini ayıran yapıdır. Grand lamellanın alt parçası orta konkayı aksiyal planda lateral nazal duvara birleştirir. Sinüs cerrahisi sırasında orta konka stabilizasyonunu sağlar. Her bir tarafta 2-8 arasında ön etmoid,1-5 arasında arka etmoid hücre yer alır. Ön etmoid hücreler arka gruptan daha büyük yapıdadır. Ön etmoid hücrelerin en büyüğüne etmoid bulla denir. Ön etmoid hücrelerle grand lamella arasında lateral sinüs yer alır. Lateral sinüs medialde orta konka, lateralde lamina papricea altta etmoid bullanın tavanı, üstte kafa 7 kaidesi ile komşudur. Etmoid bullanın ön duvarı kafa kaidesine kadar uzanmazsa frontal resesin arka duvarını lateral sinüs yapar.



Şekil 2.3a: Paranasal Sinüslerin Yerleşimi ve Anatomik Komşulukları (horizontal kesit)



Şekil 2.3b: Paranasal Sinüslerin Yerleşimi ve Anatomik Komşulukları (sagittal kesit)

2.4 BURUN VE PARANAZAL SİNÜSLERİN FİZYOLOJİSİ

Burunun fonksiyonları, koku alma, solunum ve savunmadır. Dört çift paranasal sinüsün fonksiyonları halen tam olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte üzerinde hemfikir olunan görevleri arasında; hava sirkülasyonunu sağlamak, solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak, koku alma, içeri giren havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi, kafatasının ağırlığının azaltılması, travma sırasında oluşan şokun absorpsiyonu ile önemli yapıları korumak (orbita, beyin gibi), ses rezonansı, yüz gelişiminde rol oynamak, nazal pasajı nemli tutmak amacıyla mukus salgılanmasıdır.

Epitelyal goblet hücreleri ve submukozal serömüköz bezler sekretuar bir örtü oluştururlar. Bu perisilier sıvı, albümin, IgM, IgG, kompleman faktörlerinden zengindir. Laktoferrin, lizozim, ve sekretuar IgA (s-IgA) seröz hücre ürünleridir. Mukus hücrelerinden salgılanan glikoproteinler de ayrıca lokal antimikrobiyal savunma için önemlidirler.

Respiratuvar epitel üzerindeki silialar, mukus, solunan maddeler ve bakterilerin taşınması için yaklaşık 3-25 mm/dakika hızla çalışır. Bu yolla sinüsler steril olarak tutulur. Bunun dışında NO (nitrik oksit) olarak adlandırılan ve özellikle maksiller sinüs epitelinden üretilen bir madde silier vuruş hızını arttırır ve bakteristatik etki oluşturur. Nitrik oksit, alerjik rinitte artarken, kronik rinosinüzit ve Kartagener sendromunda azalır. Bunun dışında pek çok enflamatuar madde silier motiliteyi etkilemektedir. Bir sinüsün drenajı daima mukosilier aktivite tarafından o sinüsün doğal ostiumuna doğru olmaktadır.

Nazal konkaların ritmik konjesyon ve dekonjesyon dönemleri nazal siklus olarak adlandırılır. Nazal kavitenin bir tarafında konjesyon olurken, diğer tarafında dekonjesyon meydana gelir. Nazal siklusta konjesyon ve dekonjesyon evreleri 2-6 saatte bir yinelenir. Normal populasyonun %80'inde bu siklus sağlıklı ve aktif olarak çalışır.

2.5 NAZAL POLİPOZİS

2.5.1. Tanım ve Tarihçe

NP multifaktöriyel nedenlere bağlı, mukozal inflamasyonu ile karakterize, nazal kavitede lümeneye doğru protrude olan benign mukozal dokulardır. Pediküllü, düzgün yüzeyli, jelatinöz bir yapıya sahiptirler. Burunda kitlenin en sık nedenidir (13).

Polip, eski Yunancada çok ayaklı anlamına gelmektedir. (poly-çok, pous-ayak). Tanımı yaklaşık 4000 yıl öncesine uzanmaktadır. Mısır hiyelografisinde hasta ve hekim adının bilindiği en eski hastalık olarak yazılmıştır. Yine başka hiyelografilere polipektomi yapabilmek için aletler geliştirildiği bildirilmiştir.

2500 yıl önce Hipokrat zamanında polipler ile ilgili ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri tanımlanmıştır (14). 1882'de Zuckerlandl,

poliplerin yerleşimiden bahsetmiş, etmoid sinüslerden ve burun lateral duvarından kaynaklandığını ve histopatolojisi hakkında önemli bilgilerden bahsetmiştir. 19. yy döneminde Billroth polipleri neoplastik bir hastalık olarak tanımlarken, 1950 den sonra nazal polipler enflamatuvar mukozal bir hastalık olarak kabul edilmiştir (15).

2.5.2. Epidemiyoloji

NP prevalansı Avrupa toplumlarında %2-4 bildirilmiştir. Kore'de yapılan bir ankette, endoskopi ile teşhis edilen poliplerin genel prevalansı toplam populasyonun %0,5'i olarak saptanmıştır (16). Hedman ve ark. Finlandiya'da bir posta anketine dayanarak, yetişkin nüfusun %4,3'ünün, burunlarında polip bulunup bulunmadığı sorusuna olumlu cevap verdiğini tespit etmişlerdir (17). Türk toplumunda yapılan bir çalışmada prevalans %2,7 olarak saptanmıştır (18).

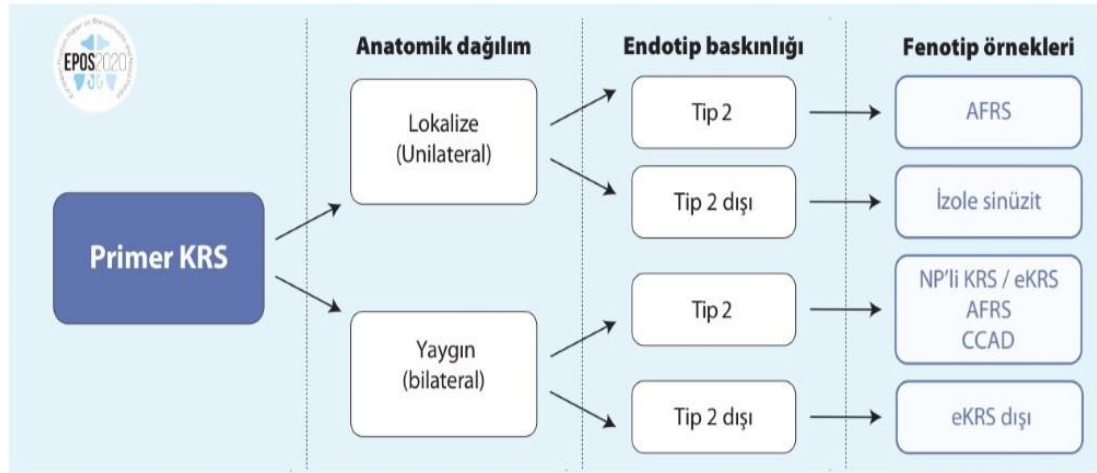
NP'deki farklı insidanslar genetik ve ırksal faktörler gibi etiyolojik nedenlerden kaynaklanabilir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte kronik enflamasyona olan maruziyet artarak nazal poliplerin ortaya çıkması da artmaktadır. Brescia ve ark. 2016'da yaptıkları çalışmada yaşlılarda KRS'de, özellikle endoskopik sinüs cerrahisinden sonra, nüks riskini arttırdığı bilinen eozinofilik infiltrasyon daha az olduğu için burun polipleri daha az tekrarladığını kaydetmişlerdir. Ayrıca, alerjisi olan hastaların oranı gençlerde yaşlı nüfusa göre anlamlı olarak daha yüksek olarak ölçülmüştür, ancak her iki popülasyonda astım prevalansı açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (19).

2.5.3. Nazal Polip Güncel Sınıflandırma

KRS sınıflandırması EPOS 2020 güncel yaklaşımda, KRS'yi primer ve sekonder olarak ele almayı ve her birini anatomik dağılıma göre lokal ve yaygın hastalık olarak ikiye ayırmayı seçmiştir. Primer KRS'de hastalık, endotip baskınlığına göre tip 2 veya tip 2 dışı şeklinde ele alınır. Klinik olarak lokalize primer KRS daha sonra iki fenotipe ayrılır. Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS) veya izole sinüzit. Yaygın KRS için klinik fenotipler ağırlıklı olarak eozinofilik kronik rinosinüzit (eKRS) ve eKRS-dışıdır ki bunlar histolojik olarak eozinofili düzeyinin niceliği ile yani "sayı/yüksek

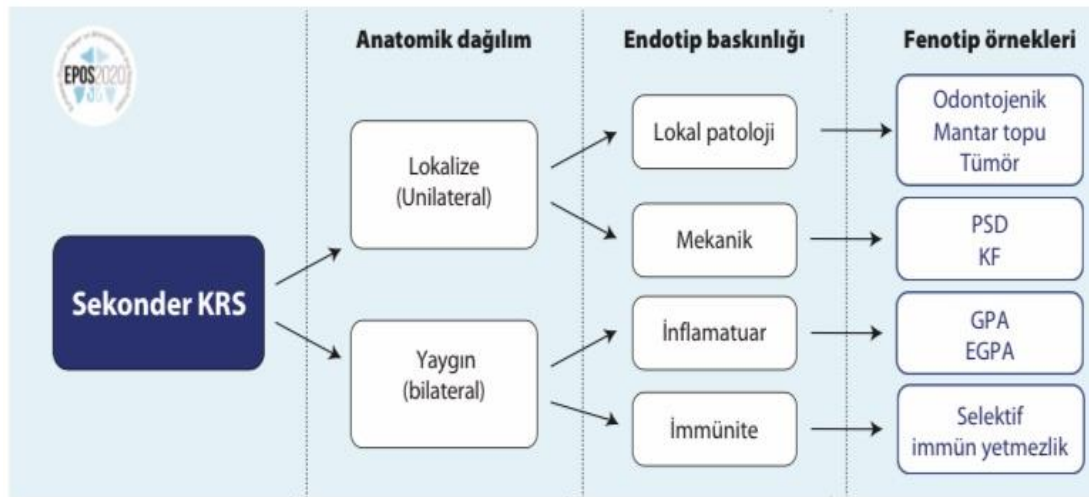
büyütme alanı” ile ayrılır; EPOS paneli bu sayıyı ≥ 10 /yüksek büyütme alanı olarak kabul etmiştir.

Sekonder KRS için sınıflandırma yine lokalize veya yaygın olarak yapılır ve daha sonra lokal patoloji, mekanik, inflamatuvar ve immünolojik faktörlere bağlı dört kategoride incelenir. Dolayısıyla, gösterildiği gibi birçok klinik fenotip dahil edilir.



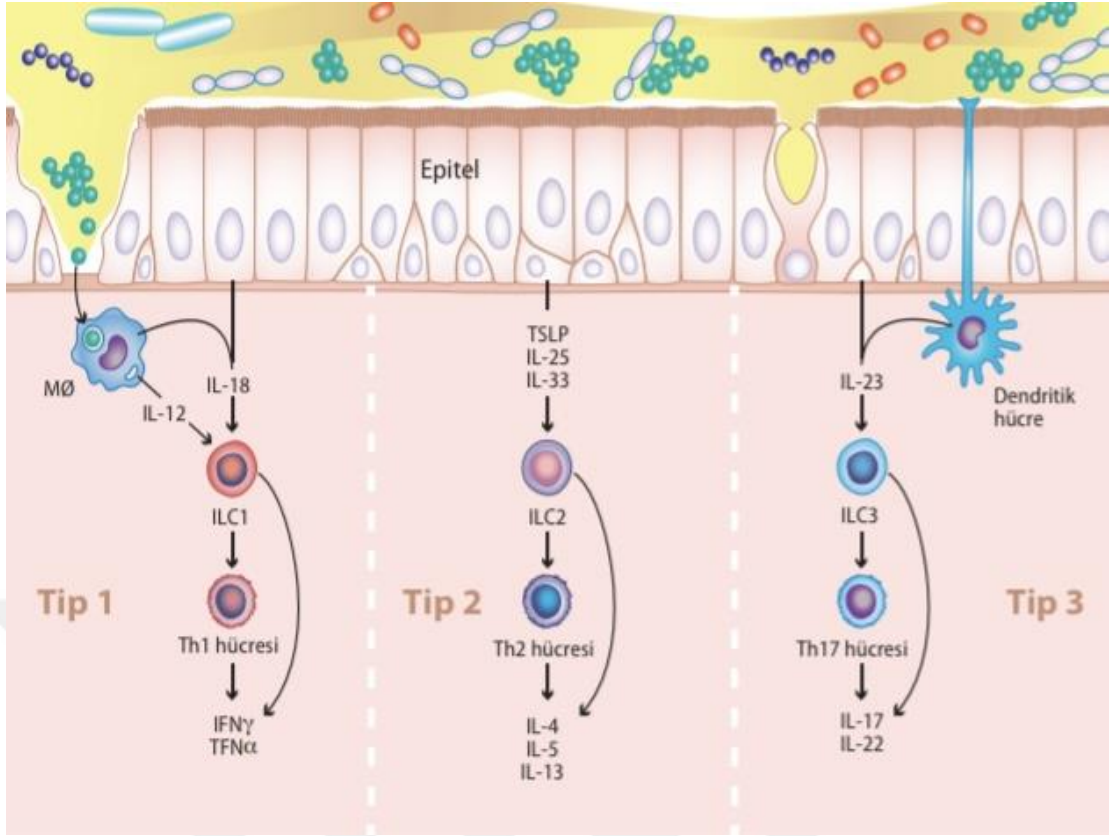
AFRS, alerjik fungal rinosinüzit; CCAD, santral kompartman alerjik hastalık; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; eKRS, eozinofilik KRS.

Şekil 2.4: EPOS 2020' ye göre Primer Kronik Sinüzit Sınıflandırması (20)



KF, Kistik fibrozis; EGPA, polianjitli eozinofilik granülopatisi (Churg-Strauss hastalığı); GPA, polianjitli granülopatisi (Wegener hastalığı); PSD, primer silier diskinezi.

Şekil 2.5: EPOS 2020' ye göre Sekonder Kronik Sinüzit Sınıflandırması (20)



Şekil 2.6: İnflamasyon Kaskadlarında Rol Alan Hücreler ve Salgılanan Sitokinler

Tip 1 inflamasyon yanıtı, çoğunluğu virüsler olan hücre içi patojenlere yönelik bir inflamasyon yolağıdır. Temel sitokini IFN- γ 'dir.

Tip 2 inflamasyon yanıtları ise büyük hücre dışı parazitlere karşı yönlendirilir. Temel sitokinleri IL-4, IL-5 ve IL-13'tür.

Tip 3 yanıtları hücre dışı bakteri ve mantarlara yöneliktir ve temel sitokinleri IL-17 ve IL-22'dir. Her bir yanıt türü, karşılık gelen bir gecikmeli T helper alt kümesine (sırasıyla Th1, Th2 ve Th17) bağlı doğal bir lenfosit alt kümesinin (sırasıyla ILC1,2 ve 3) aracılık ettiği hızlı bir yanıt kullanır.

KRS'de bu yollar tipik olarak sinonazal dokudaki bu tepkilerin bir veya daha fazlasının kronik aktivasyonu ile işbirliği yapar. KRS araştırmaları saf ve mikst tip 2 endotipli hastaların mevcut tedavilere çok daha dirençli olduğunu ve saf tip 1 veya 3 endotiplerle karşılaştırıldığında yüksek bir nüks oranı sergilediğini göstermiştir.

2.5.4. Nazal Polip Etiyoloji

NP etiolojisinde enfeksiyonlar, aspirin duyarlılığı, alerji, aerodinamik faktörler, immünolojik faktörler, metabolik bozukluklar, anormal vazomotor cevap, aile öyküsü ve genetik yatkınlık, otonomik fonksiyon bozukluğu gibi birden fazla faktör ve/veya hastalık bulunmaktadır.

2.5.4.1. Kronik lokal enfeksiyonlar ve süperantijenler

Staphylococcus aureus (SA), insanlarda sık kolonize olur ve KRS ve astım gibi kronik hava yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyon çalışmalarda nazal SA kolonizasyonu astım prevalansı ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur. KRS hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda da pozitif ilişki bulunmuştur, ancak önemli bir heterojenlik vardı ve sonuçlar nazal polipli ve nazal polipsiz KRS arasında benzerdi. Bazı çalışmalara göre, nazal mukozanın *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ile NP arasında anlamlı bir ilişki vardır (21). *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakteriler, rinosinüzit ve polipozis ile ilişkili patojenlerdir.

Staphylococcus aureus, NP'e yakın mukusta, masif NP vakalarının yaklaşık %60-70'inde bulunur (22). *Staphylococcus aureus*'un intraepitelyal olarak yerleşen süperantijenleri ile doku içerisine penetrasyonu sağlar. Folikül benzeri yapılar ve lenfosit birikimleri, özellikle bağlayıcı enterotoksinler, lokal IgE artışa yol açar ve polip dokularında bulunabilirler. Süperantijen ile indüklenen immün yanıt, eozinofilik enflamasyon kaskadını aktiveştirecektir ve bu durum NP hastalarında alt solunum yolu komorbiditesi ile ilişkili olabilir.

Enterotoksinlere karşı IgE antikorları, eozinofilik katyonik protein (EKP) ve İnterlökin 5'deki (IL-5) önemli bir artışla ilişkili olan asprine duyarlı polip dokularının çoğunda bulunabilir (23). Süperantijen hipotezine göre, *Staphylococcus* toksinler üretir (özellikle Stafilokokal Enterotoksinler A (SEA) ve Enterotoksinler B (SEB) ve Toksik Şok Sendromu Toksin-1 (TSST-1). Bu toksinler, özellikle burnun lateral duvarı üzerinde lenfositlerin aktivasyonuna ve klonal genişlemesine neden olarak süperantijenler olarak işlev görebilir. Th1 ve Th2 sitokinleri, aktif lenfositler tarafından üretilir ve kronik lenfositik eozinofilik mukozal hastalığa yol açarlar.

2.5.4.2. Alerji

Nazal polipli hastalarda alerjik rinit ile birliktelik sık görülmektedir. Bu hastaların nazal mukozalarının mikroskopik incelemesinde hücre olarak yaygın eozinofil ve nötrofillerin gözlenmesi nazal polip etyolojisinde alerjinin önemli bir yerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca polip dokusunda total IgE seviyelerinin yüksek tespit edilmesi de alerjinin etyolojide rol oynadığını göstermektedir ancak alerjik ve nonalerjik polipli olgularda IgE düzeyinde anlamlı fark olmamasından dolayı bu teoriden uzaklaşmıştır. Çeşitli çalışmalarda alerjik hastalarda polip görülme sıklığının arttığı ancak son yapılan çalışmalarda nazal polipli hastaların deri testlerinin pozitif olma oranı normal kişilerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu da alerjinin polip oluşumunda çok etkili olmadığı yönündedir (23).

2.5.4.3. Mukozal temas

Mukozal temasla birlikte oluşan basıncın nazal polip oluşumunu uyurabileceği düşünülmüştür (24). Poliplerin çoğunlukla nazal kavitedeki etmoid sinüslerin dar noktalarında gelişmesi basıncın artışı ile korele olan bölgelerde gözlenmesi bu teoriyi desteklemektedir. Mukozada gelişen ödem sonrasında mukozal hasar, sinüs drenajında bozulma ve mukosiliyer aktivitede bozulma, bakteriyel invazyona ve sonrasında sinüzite neden olur. Sinüzit, venöz stazı ve ödemi artırarak polip oluşumuna yada oluşmuş olan polipin büyümesine neden olur.

2.5.4.4. Aerodinamik faktörler

NP'de polipler genellikle orta meatustan köken alır. Osteomeatal kompleks bütünlüğü nazal kavite ve paranasal sinüsler arasındaki hava sirkülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Fonksiyonel mukus drenajı ve siliyer aktivite bakterilerin ve alerjenlerin uzaklaşmasında yardımcı role sahiptir. Anatomik varyasyonların bazıları paranasal sinüs ve nazal kavitede hava sirkülasyonunu bozarak polip oluşumuna zemin hazırlayabilir.

Agger nasi hücresi, konka bülloza, paradoks orta konka, aşırı pnömatize bulla, eğri unsinat çıkıntı gibi anatomik varyasyonlar dar olan osteomeatal

kompleks (ethmoid labirent) bölgesini daraltarak, NP oluşumunda rol oynar (25).

Bernoulli fenomeninde, burundaki bir darlık sonucunda, hava basıncı bu bölgenin arkasında göreceli olarak artmakta, bu bölgedeki mukozada artan basınçla birlikte o bölgeye doğru çıkıntı oluşturmaktadır. Bu kısımdaki mukoza zamanla kalınlaşmakta ve polip oluşumuna neden olmaktadır (26).

2.5.4.5. Genetik faktörler

Nazal polipli hastaların yaklaşık %14'ünde aile öyküsü pozitif. G5-8-10 mutasyonu saptananlarda nazal polip daha sık görülmektedir. Nazal polipli hastalarda yapılan bazı çalışmalarda 8. kromozomda değişiklik olduğu saptanmıştır. Kistik fibrozis ve primer silier diskineziyle birlikte görülen nazal poliplerde genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (27).

2.5.4.6. Nazal polipozis, astım ve aspirin intoleransı (SAMTER Sendromu)

Bu sendromda nazal mukoza ve sinüs mukozası aşırı ödemli ve eozinofil infiltrasyonu mevcuttur. Astım şikayetleri ön plandadır. Bazı hastalarda burun akıntısı ve tıkanıklığı sonrasında nazal polip gelişir, sonrasında astım eşlik edebilir. Bu hastalarda astım ve rinit ataklarına siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 enzimlerini inhibe eden aspirin ve benzeri ilaçların alımı neden olmaktadır. Siklooksijenaz-1 inhibisyonuna bağlı olarak lökotrien yapımında aşırı bir artış olur ve aspirin alımı sonrasında lökotrien solunum yollarına salınarak nazal konjesyon, rinore, bronkokonstriksiyon meydana gelir.

Aşırı lökotrien salınımının astım ve polip oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Aspirin duyarlılığı olan hastaların %35-96 sında nazal polipozis bulunur ve bu hastalar şiddetli nazal polipozis olgularıdır. Nazal polipli hastaların ise yaklaşık %8'inde aspirin hipersensitivitesi mevcuttur (17). Aspirin hipersensitivitesi olan nazal polipozis hastalarının poliplerinin histopatolojik incelemesinde eozinofil granüllerinde kristalloid madde görülmez. Aspirin duyarlılığı olmadan da nazal polip ve astım birlikteliği görülmektedir. Nazal polipli hastaların yaklaşık %20-40'ında astım mevcuttur. Sitokinlerin salınımı astım gelişimini tetikler.

Akut veya kronik sinüzit, nazal polip astımı rinosinobronşiyal refleksler yoluyla şiddetlendirmektedir. Poliplerin ortadan kalkmasıyla astımda önemli derecelerde rahatlama olmaktadır.

2.5.5. Semptom ve Bulgular

NP'in subjektif değerlendirmesi semptomlara dayanır:

- Burun tıkanıklığı, konjesyon veya havasızlık,
- Rinore veya burun akıntısı
- Yüz ağrısı veya basıncı, baş ağrısı ve
- Koku alma duyusunun azalması / kaybı

Kronik rinosinüzit hastalarının %60-80 inde koku kaybı bildirilmiştir (28). Koku bozukluğu, nazal polipozis tanılı hastalarda anlamlı şekilde daha kötüdür ve koku kaybı, nazal polip dokusunda daha yüksek eozinofil inflamasyon ile ilişkilidir (29).

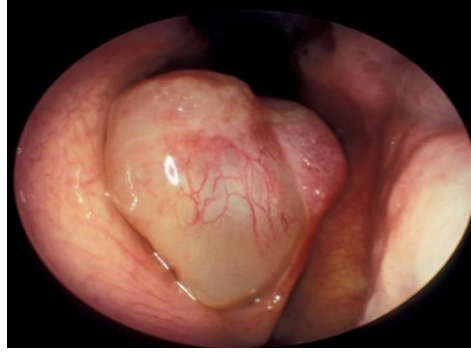
2.5.6. Nazal Polipozis Tanı Ve Preoperatif Değerlendirme

Nazal polipozis tanısı için iyi bir anamnez bize çok fazla bilgi verecektir. NP tanısı, fizik muayene (tam bir kulak, burun, boğaz muayenesi ve nazal endoskopik muayene), radyolojik değerlendirme (BT, manyetik rezonans görüntüleme), alerji testleri (cilt testleri, spesifik Ig E, nazal sitoloji v.s.), histopatolojik değerlendirme ve rinometrik incelemeler (rinometri, rinomanometri) ile konur.

2.5.6.1. Nazal endoskopi

Nazal endoskopik muayenede poliplerin visuelize edilmesi tanıda önemlidir. Nazal endoskopi tek başına anterior rinoskopi ile karşılaştırıldığında tanı doğruluğunu %65-89 artırır (30).

Bununla birlikte tanı konulduğu ve tedaviye rağmen hasta kliniğinde düzelme yoksa veya komplikasyondan şüpheleniliyorsa kontrastlı paranazal BT veya MRG önerilmektedir (31).



Şekil 2.7: Nazal endoskopi ile visüelize edilen nazal polip dokusu (kliniğimizde takipli bir hastanın nazal endoskopik muayene bulgusu)

Lund-Kennedy score of endoscopic assessment.		
	Polyp (0.1.2)	
	Ederna (0.1.2)	
	Secretion (0.1.2)	
total		
Note:	Polyp:	0 – absent; 1 – limited to the middle meatus; 2 – extending to the nasal cavity
	Mucosa edema:	0 – absent; 1 – mild/moderate edema; 2 – polypoid degeneration
	Secretion:	0 – absent; 1 – hyaline; 2 – thick and/or mucopurulent

Şekil 2.8: Lund Kennedy Endoskopi Skoru

2.5.6.2. Görüntüleme

EPOS 2020 'ye göre cerrahi planlanmıyor ise ara dönemlerde kontrol paranazal BT anlamsızdır. Paranazal BT hastalığın yaygınlığı açısından ve anatomik varyasyonları göstermek ve cerrahide planlamada dikkat edilecek noktaları belirlemek için son derece önemlidir.

Değişik karmaşıklıkta skortlama ve evrelendirme sistemleri kullanılarak BT' deki değişiklikleri yaklaşık olarak ölçmek için bir çok girişimde bulunulmuştur. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlar maksiller, ön ve arka etmoid, frontal ve sfenoid sinüsler (0-hiçbiri; 1-kısmi; 2-tam) ve osteomeatal kompleks (0 veya 2) için opasifikasyon derecesine dayanan ve maksimum 24 veya 12/ taraf puanı veren Lund-Mackay sistemidir (LMS) (32).

Lund-Mackey CT scan assessment
Paranasal sinuses
Maxillary (0.1.2) Anterior ethmoid (0.1.2) Posterior ethmoid (0.1.2) Sphenoid (0.1.2) Frontal (0.1.2) Ostomeatal complex (0.1.2)
Total
0 – With no abnormalities 1 – Partial opacification 2 – Total opacification
• 0 Without obstruction 2: Obstructed.

Şekil 2.9: Lund Mackay Evreleme

EPOS 2020'ye göre <6 ay yapılmış olan bir BT kullanılması kabul edilebilir, >6 ay-3 yıl kesin karar verilememiş, >3 yıl yapılan BT tedavi açısından kabul edilemez olduğu düşünülmüştür. Paranasal BT skorları ile anlamlı korelasyon gösteren tek semptom koku olarak bulunmuştur (33).

2.5.6.3. Nazal biyopsi

Nazal biyopsi tanıyı doğrulamak, inflamatuvar hastalığın endotiplenmesine yardımcı olmak ve araştırmak amaçlı, ezilmemiş ve analize uygun doku sağlanarak yapılmaktadır. Ayırıcı tanıyı (inflamasyon, solunum epitelyal adenomatoid hamartom, enfeksiyon, granulom/vaskülit, tümör), olası etyolojik veya patojenik mekanizmaları doğrulama, ayrıca olası tedavileri yönlendirmek (biyolojik ajanlar gibi) açısından nazal biyopsinin patolojik verifikasyonu kullanılır.

2.5.6.4. Testler

Tip2 Hastalık Belirteçleri Günümüzde, tip2 hastalığı tanımlamak için kullanılan ana biyobelirteçler eozinofiller, IgE seviyeleri ve bazı daha özelleşmiş merkezlerde periostindir.

Eozinofillerin tip2 hastalık için uygun bir temsili belirteç olduğunu ve kan eozinofillerinin nazal polipli ve nazal polipsiz eozinofilik KRS 'yi tahmin etmek için makul bir biyobelirteç olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır (34).

Periostin integrin moleküllerini hücre reseptörlerine bağlayarak hücreleri yeniden aktive edebilen ve remodelling'i kolaylaştıran hücre dışı bir matriks proteini ve matrisellüler proteindir. Tip 2 bağışıklık ve hava yolu alerjik inflamasyon alevlenmeleri için önemli bir biyobelirteç olabilir (35).

Periostin IL -13 ün bir alt akım molekülü olduğu ve yüksek serum periostinli astımlı hastaların anti IL-13 antikorlarına (lebrikizumab) ve anti IgE antikorlarına (omalizumab) daha iyi reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir. Metilprednizolon ve omalizumab, NP 'li KRS hastalarında serum periostin düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmıştır (36).

Laboratuvar tetkiklerinin nazal polip tanısında tanı koydurucu özelliği yoktur. Hastada alerji öyküsü varsa veya ailede alerji öyküsü varsa alerji testleri, prick testi yapılabilir. Çocuklarda görülen nazal poliplerde kistik fibrozis şüphesiyle ter testi, genetik testler yapılmalıdır. Sampter sendromu düşünülen hastalara asetilsalisilik asit provakasyon testi, astımı olan hastalara akciğer fonksiyon testleri yapılabilir.

2.5.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; özellikle tek taraflı poliplerde nazal ve paranazal sinüslerin benign veya malign neoplazmları akla gelmelidir.

Çocuklarda gliom, meningosel, ensefalosel, meningoensefalosel, anjiofibrom daha sık görülür ve ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Erişkinlerde ise inverted papillom, skuamöz hücreli karsinom, lenfoma, sarkom göz önünde tutulmalıdır.

Hızlı büyüme, burun kanaması, tomografik incelemede kemik destrüksiyonu görülmesi malignite lehine yorumlanabilir.

2.5.8. Nazal Polipozis Tedavi Modaliteleri

Nazal polipozis multidisipliner yaklaşımı hak eden bir hastalıktır. Tedavinin amacı; poliplerin semptomlarını ve boyutlarını azaltmak, koku duyusunu geri kazanmak ve nüks oranını azaltmaktır.

Mevcut EPOS 2020 'ye göre, önerilen A sınıfı kanıta dayalı medikal tedaviler, semptomatik rahatlamak için intranazal kortikosteroidler, oral kortikosteroidler (OKS) ve nazal irrigasyon (ancak tek kullanımlık değildir).

Altta yatan etiyojinin göz önünde bulundurulmasından sonra, NP normalde medikal ve cerrahi müdahalelerin bir kombinasyonu ile yönetilir. NP çeşitli şekillerde tedavi edilebilir. Kullanılan en etkili cerrahi tedavi daha sonra detaylı olarak tartışılacak olan ESC'dir. Bu cerrahi prosedür, hastalıklı sinonazal kompartmanları rijit endoskoplar altında temizleyerek, büyük sinüslerin ventilasyon ve drenajının normal fizyolojik yollardan düzelmesini amaçlar. Yapılacak cerrahinin sınırları hakkında net bir konsensus sağlanamamıştır.

2.5.8.1. Medikal tedavi

2.5.8.1.1. Antibiyotik kullanımı

Kısa süreli antibiyotik kullanımının polip boyutunda küçülme etkisinin olmadığı gözlenmektedir. EPOS 2020 ye göre yapılan metaanalizlerde uzun süreli düşük doz makrolid kullanımının immün-modülatör etkisinden bahsedilmekte ancak uzun süreli antibiyotik kullanıp kullanmamanın hasta sonuçları üzerine etkisi olup olmadığı konusunda, özellikle artmış olası kardiyovasküler olay riski ışığında kesin bir görüşe sahip değildir. İki çift kör çalışma, polipli ve polipsiz hastalarda uzun süreli antibiyotikleri topikal kortikosteroidlerle karşılaştırmıştır (37).

2.5.8.1.2. Nazal kortikosteroid kullanımı

Kronik inflamatuvar süreci baskılamak için 12 hafta veya daha uzun süre kullanılır. Nazal kortikosteroidlerin hastalığa özgü semptom azalmasında ve hasta genel yaşam kalitesinde olumlu etkisi açık ve nettir. Kortikosteroid tipinin semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, semptomların iyileşmesindeki yararlılıklar, fark olmadan tüm tiplerinde görülmüştür.

Nazal kortikosteroid uygulama şekilleri arasında yapılan çalışmada kortikosteroid damla ve irrigasyonun spreyden endoskopik ve radyolojik skorda daha fazla iyileşme gösterdiği belirtildi (38). Ek olarak, endoskopik sinüs operasyonu sonrası nazal kortikosteroid uygulandığında, polip nüksünü plaseboya göre önemli ölçüde daha iyi önlemektedir. İyi tolere edilir. Göz içi basıncını ve lens opaklığını etkilemez. Plaseboya kıyasla burun kanaması riskinde artışa neden olmuştur.

2.5.8.1.3. Kortikosteroid salan implantlar

Steroid salan stentler, ayırıcılar ve tamponlar endoskopik sinüs cerrahisinden hemen sonra yada postoperatif hastalarda muayenehane şartlarında uygulandığında lokal ilaç uygulanmasını kolaylaştırır. Tekrarlayan polipozis vakalarında kortikosteroid salan sinüs implantı yerleştirilmesinin nazal polip skorunu düşürmekte ve cerrahi gerekliliği azaltmaktadır.

2.5.8.1.4. Kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı

Lokal kortikosteroid tedavisi eklenmesinden bağımsız olarak nazal polipozisli kronik sinüzit hastalarında toplam semptom skoru ve nazal polip skorunda anlamlı azalmaya neden olur.

Genellikle lokal nazal steroidlerle kombine edilerek yaygın kullanılmaktadır ve nazal polip skoru, hasta nazal semptom skorunda anlamlı derece daha fazla azalma gözlenmiştir (39).

Olfaktör mukoza da inflamasyon azalmasına bağlı koku almada günler içinde iyileşme görülür. Kısa süreli sistemik kortikosteroid kürleri genellikle güvenlidir. Ancak avasküler nekroz, gastrointestinal yan etkiler, gibi yan etkilerde göz önünde bulundurulmalı tekrarlayan oral steroid kullanımları yılda 2 den fazla planlanması önerilmemektedir.

2.5.8.1.5. Antihistaminik kullanımı

Nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında antihistaminiklerin kullanımı ile ilgili bir çalışma vardır. Setirizin ve plasebo karşılaştırılmasında polip boyutu üzerine etkisi olmadığı ancak hapşırma, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gün sayısında anlamlı azalma gözlemlenmiştir (40). Az sayıda çalışma olduğundan ve etkinlik ölçütleri bildirilmediğinden kanıt düzeyi düşürülmüştür.

2.5.8.1.6. Antilökotrien kullanımı

Sisteinil Lökotrienler, rinit, astım ve muhtemelen nazal polipli kronik rinosinüzit patofizyolojisinde rol aldığı, brokokonstriksiyon, mukus üretimi, ödem ve eozinofi ile nötrofillerin kemotaksisine neden olduğu bilinmektedir. EPOS 2020 nazal kortikosteroidlere montelukast eklenmesini önermez.

2.5.8.1.7. Dekonjestanlar

Topikal dekonjestanlar, vazokonstriksiyona neden olup mukozal ödemi azaltıcı bir potansiyeli vardır. Ancak uzun süreli kullanımı rinitis medikamentoza ve dekonjestan kesildikten sonra rebound burun tıkanıklığı yapabilir. Tek başına nazal polip boyutuna etkisi yoktur. Nazal steroid ile kombine tedavisinde rebound etkinin gelişmediği aksine intranazal steroid etkinliğinin arttığı gözlemlenmiştir (41). EPOS 2020 yönlendirme grubu nazal kortikosteroid tedavisine geçici olarak burnun çok tıkalı olduğu durumlarda nazal dekonjestanın eklenebileceği düşünülebilir diye yorumlamaktadır.

2.5.8.1.8. Nazal irrigasyon

İzotonik tuzlu su veya ringer laktat ile burun irrigasyonu kronik rinosinüzit hastalarında etkili bir tedavidir.

2.5.8.1.9. N-ERD de duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi (DSAT)

N-ERD hastalarında aspirin, 24-72 saat arasında süren, tekrarlayan aspirin alımlarına tepki verilmeyen klinik iyileşmeyle seyreden bir dönemi tetikleyebilir. Bu gözleme dayanarak, birçok oral ve nazal aspirin duyarsızlaştırma protokolleri geliştirilmiştir. Scripps-Clinics yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu protokolde basamaklı artan dozlarda, günde iki kez 625 mg oral aspirin verilmektedir. Dozlar arasında minimum 90-120 dk ara olması ve kademeli arttırılması gerekir.

2.5.8.1.10. Antimikotik kullanımı

Lokal ve sistemik antifungal kullanımı tavsiye edilmemektedir.

2.5.8.1.11. Biyolojik ajan tedavi modalitesi

NP'li KRS patofizyolojisi sürekli mast hücrelerini aktive ederek kronik inflamasyona katkıda bulunabilen artmış lokal IgE üretimiyle tanımlanır (42). Monoklonal antikor tedavileri nazal polipozis için ümit vericidir.

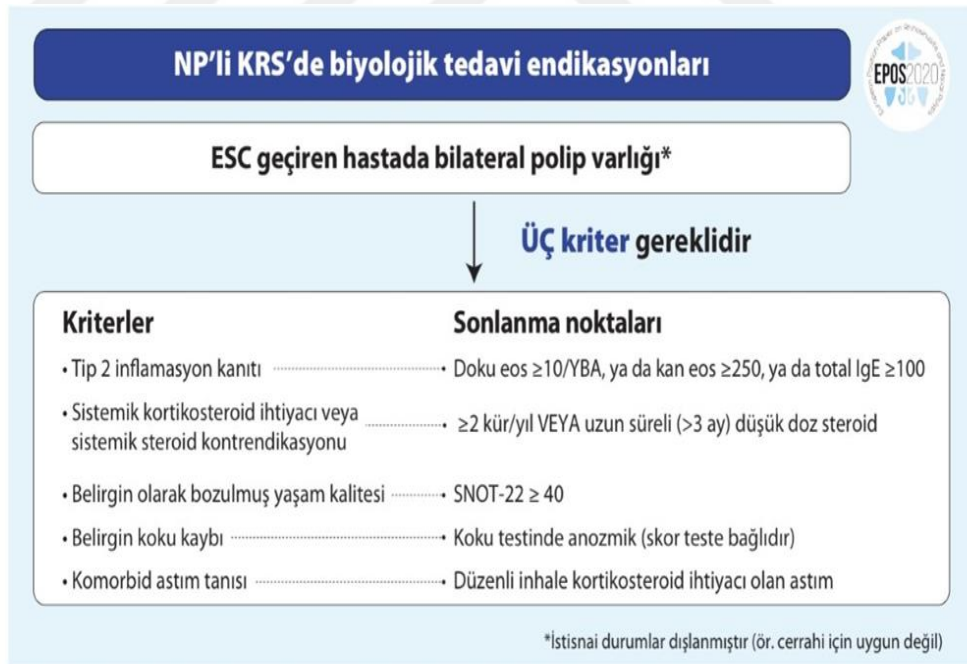
Monoklonal antikor olan anti IgE terapisiyle yapılan çalışmalarda düşük semptom skorları ve Lund-Mackay skorlarında anlamlı azalma görülmüştür

(43). Ancak hasta grupları küçük olduğundan daha fazla çalışmaya ihtiyaç olup NP'li KRS tedavisi için anti-IgE kullanımını önermek yetersizdir.

Yan etkiler düşünüldüğünde ise anafilaksi, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara yol açabilen arteriyel ve venöz tromboembolik olaylarla ilgili bulgular mevcuttur (44).

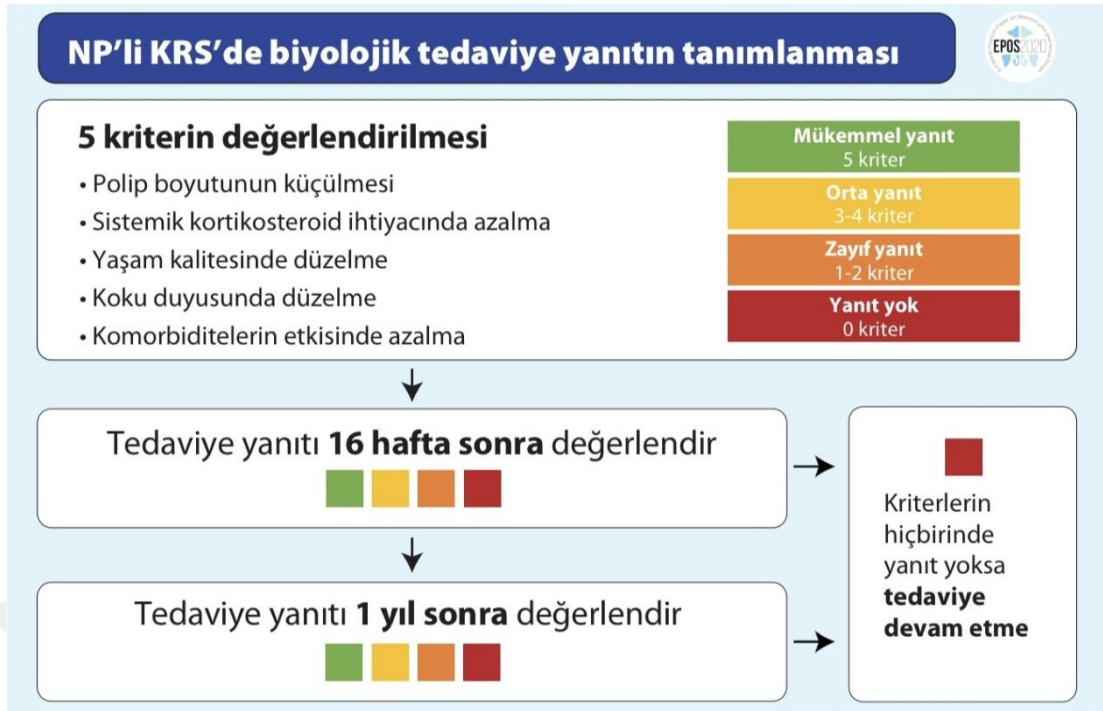
IL-5 blokeri mepolizumab kronik rinosinüzit tedavisinde araştırılmış olup hastaların cerrahi gereksiniminde anlamlı azalma ve semptomlarda düzelme gösterilen tek bir çalışma vardır. EPOS 2020 monoklonal antikor tedavi kriterlerini karşılayan NP'li KRS hastalarında mepolizumab tedavisini önermektedir (45).

IL-4 ve IL-13, hem ortak hem farklı fonksiyonları olan tip 2 immünitinin güçlü araçlarıdır. İkiside eozinofil aktivasyonu, mukus sekresyonu ve hava yolunun yeniden şekillenmesinde ciddi bir şekilde yer almaktadır. Dupilumab subkutan uygulanan IL-4 ve IL-13 sinyal iletimini engelleyen IL-4 monoklonal reseptör antikorudur. Şu anda NP'li KRS hastaların tedavisi için onay almış tek monoklonal antikordur.



KRS, kronik rinosinüzit; NP'li KRS: nazal polipli kronik rinosinüzit; ESC, endoskopik sinüs cerrahisi; YBA: yüksek büyütme alanı (x400); SNOT-22, sino-nazal sonuç testi-22.

Şekil 2.10: EPOS 2020 NP'li KRS Biyolojik Tedavi Endikasyonları (46)



Şekil 2.11: EPOS 2020 NP'li KRS Biyolojik Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi (47)

2.5.8.2. Cerrahi tedavi

Endoskopik cerrahi ortaya çıktığından beri sinüs cerrahisinin sadece primer medikal tedaviye dirençli sinüs hastalar için düşünülmesi gerektiği prensibi savunulmaktadır (48). Ancak yeterli medikal tedaviyi nelerin oluşturduğu, hastanın tedaviye uyumu ve yaklaşımın başarısızlığı net değildir.

Cerrahinin amacı hastanın şikayet şiddetini azaltmak olduğu için, semptomatik hastalarda cerrahi planlama yapmak gerekir.

2.5.8.2.1. Preoperatif değerlendirme

Endoskopik bulguların tanıyı doğruladığı kişiler için ilk başvuruda olağan dışı durumlar açısından endişe olmadığı sürece BT, cerrahi müdahalenin planlandığı döneme kadar ertelenebilir (49). BT hem hastalığın varlığını hem de kapsamını saptamak için, ameliyat öncesi zorunludur. Bir cerrahi işlem yapılmadığı sürece, ara dönem BT görüntülemeyi tekrarlamak gerekli değildir. Preoperatif BT'yi sistematik olarak yorumlamayı kolaylaştırmak için bir dizi sistem yayınlanmıştır; CLOSE sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (50).

C Kribriform niş – derinlik ve asimetri

L Lamine papiracea – dehihans açısından

O (Onodi) sfenoetmoidal hücreler

S Sfenoid sinüs – optik sinir ve karotis arteri örten kemiğin dehisansı

E Etmoid arterler – anterior ve posterior etmoid arterin kafa tabanına göre konumu değerlendirilmelidir (51).

Preoperatif kortikosteroid kullanımı, ameliyat süresinin kalitesini arttırır ve cerrahi süreyi azaltır (52). EPOS 2020 endoskopik sinüs cerrahisinden nazal kortikosteroid kullanılmasını önermektedir. Cerrahi alanı ve sonucu iyileştirdiği gösterilen başka bir ilaç yoktur.

Komplike olmamış nazal polipli yetişkin hastalar için BT’de Lund-Mackay skoru ≥ 1 olduğunda minimum olarak kısa süreli kortikosteroid artı en az 8 haftalık topikal intranazal kortikosteroid kullanımından sonra tedavi sonrası toplam SNOT-22 skoru ≥ 20 ise endoskopik sinüs cerrahisi önerilir.

İntranazal kortikosteroid ve tuzlu su irrigasyonu preoperatif tavsiyede klavuzlar tutarlıdır (53). Bunun yanı sıra uzun süreli antibiyotik ve oral steroid yeterli medikal tedavi kısmına dahil edip edilmeyeceği konusunda fikir birliği yok.

2.5.8.2.2. Cerrahi prosedürler

Preoperatif semptom skoru yüksek olan hastaların ameliyat sonrası semptom skorlarının daha fazla düştüğü, cerrahi başarının daha fazla olduğu kanaatine varılmıştır.

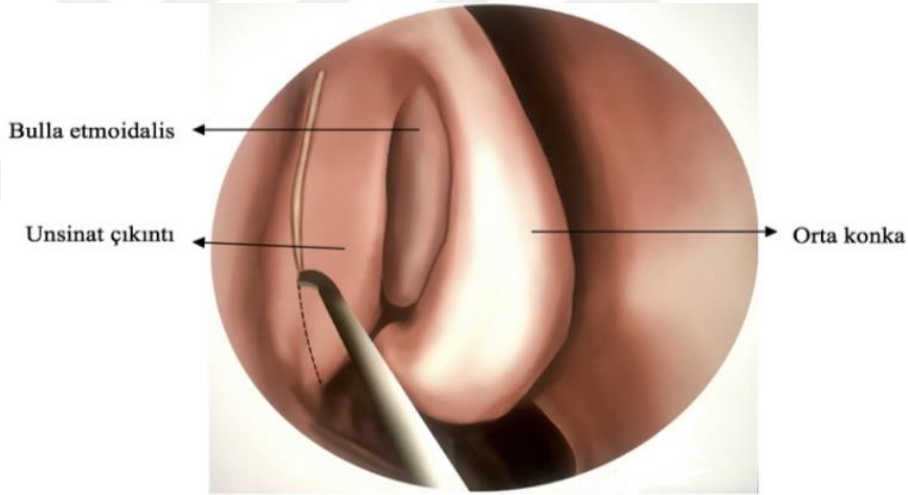
Cerrahinin zamanlaması üzerine randomize bir çalışma yapılmamasına rağmen, girişim için uzun gecikmelerin semptom iyileşmesine olumsuz etkisine dair kanıtlar mevcuttur. Topikal tedavilerin sinüslere erişimi kolaylaştırılarak geridönüşsüz remodelling engellenerek tip2 inflamatuvar yanıt azalma sağlanır.

1980 ‘lerden beri cerrahi prosedür boyutu tanımlanmaya çalışılmıştır. İlk olarak 1996 minimal invazif sinüs tekniği (MIST) tanımlanarak sinüslerin basit ventilasyonunu hedefleyen konservatif bir yaklaşımdır (54). Ancak MIST kullanımı için daha az agresif endotipler seçilmelidir.

Anterior ethmoid sinüslerden sonra, hastalığın boyutu ne olursa olsun osteomeatal kompleks fonksiyonunu iyileştirmek için en çok hedef alınan sinüs maksiller sinüstür (55).

Orta mea antrostomi ile Caldwell-Luc yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada orta mea antrostominin üstün olduğu ve polip nüksünün daha az olduğu gözlemlenmiştir. Caldwell-Luc yaklaşımının rutin ESC uygulamaları içerisinde yer almaması açısından daha fazla kanıt sağlamıştır (55).

Hastalığın boyutundan bağımsız olarak cerrahide tüm sinüslerin açılması mı yoksa sadece etkilenen sinüslerin opere edilmesi mi gerektiği ikileminde kalınmıştır. Cerrah için hastanın tedavi düzenleniminde ana soru bireysel olarak o hastada cerrahinin amacının ne olduğudur. Bilinen en temel unsur frontal sinüse yönelik daha konservatif cerrahi yaklaşım uygun kabul edilmektedir (56).



Şekil 2.12: Maksiller Sinüs Ostiuma Ulaşabilmek İçin Yapılan Unsinektomi

2.5.8.2.3. Ek cerrahi protokolleri

2.5.8.2.3.1. Septoplasti

ESC sırasında nazal septal deviasyon (NSD) müdahale konusunda karar verirken; burun tıkanıklığına neden oluyor mu?, ESC sırasında sinüslere erişimi engelliyor mu?, NSD düzeltilmesi postoperatif takibi daha iyi hale getirecek mi? bunlar cevaplandırılmalıdır. NP 'li KRS varlığında septoplasti ile beraber ESC yapmak genel semptom kontrolünde daha üstün bulunmuştur (57).

2.6 OKSİDATİF STRES

Moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal veya reaktif oksijen partikülleri (ROP) ismi verilmektedir. Bu moleküller diğer moleküler yapılarla çok kolayca elektron alış verişini yaparak reaksiyona girebilmektedir. Serbest radikaller; negatif yüklü, pozitif yüklü veya nötral olabilmektedir. Pek çok türde serbest radikal olmakla birlikte en sık lipid yapılarla oluşurlar.

Serbest radikaller bağışıklık sistemi hücrelerinden özellikle nötrofil ve makrofaj fonksiyonları için gerekli olsa da fazla üretimi doku hasarına neden olmaktadır. Serbest radikaller hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi önemli bileşenlerle reaksiyona girerek yapılarının bozulmasına neden olurlar.

Biyolojik sistemlerde nitrik oksit (NO), hidroksil radikali (OH⁻), süperoksit anyonu (O₂⁻), radikal olmayan hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi moleküller oksidatif strese en çok öne çıkan moleküllerdir. Hidrojen peroksit çiftlenmemiş elektronu bulunmadığından radikal değildir. Bu nedenle reaktif oksijen partikülleri terimi bu moleküllerin tamamı için ortak kullanılmaktadır. Organizmadaki pek çok anabolik ve katabolik işlemler sırasında meydana gelen reaksiyonlarda moleküler düzeyde kaçışlar olur ve bu sırada reaktif oksijen partikülleri oluşur (58). Organizmada oksijenli solunum, iskemi, hemoraji, travma, intoksikasyon, ilaçlar, inflamasyon hücrelerinden salınma, metabolik hastalıklar, sigara ve yaşlılık gibi nedenlerle reaktif oksijen partikülleri meydana gelir.

Hücre metabolizma sürecinde hasar meydana getiren reaktif oksijen ürünleri (ROS) açığa çıkmaktadır ve oluşan bu reaktif oksijen ürünleri (ROS) hücre içerisinde antioksidan sistem ile zararsız hale getirilmektedir. Hücre içerisinde oksidan-antioksidan sistemin dengesinin bozulması sonucu oksidatif stres meydana gelir.

2.6.1. Prooksidan Belirteçler

2.6.1.1. Protein oksidasyonu belirteçleri

Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan temel mekanizmalar protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı, nitrotirozin (NT) oluşumu, metal katalizli protein

oksidasyonu sonucu protein karbonil (PCO) oluşumu ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) oluşumudur. AOPP, protein oksidasyonunun derecesini belirlemede duyarlı bir markerdir. Protein oksidasyonu için hidroksil radikali ile birlikte süperoksit radikali ve hidroperoksitin varlığı gereklidir. Bu reaktif oksijen ürünleri varlığıyla yan zincirlerin oksidasyonu, protein iskeletinin oksidasyonu ile protein fragmentasyonu ve protein-protein çapraz bağlarının oluşumu meydana gelir. Bütün amino açıl yan zincirleri potansiyel olarak oksidatif modifikasyona uğrayabilmektedir. Bu nedenle pek çok farklı oksidatif protein oluşumuna bağlı olarak protein oksidasyonunu ölçecek genel bir belirteç bulunmamaktadır.

2.6.1.2. Lipit oksidasyon belirteçleri

Serbest radikaller hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolayca reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu meydana getirir. Lipid peroksidasyonu yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarının koparılması sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali özelliği kazanması ile başlar. Lipid radikali daha sonra bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin moleküler oksijenle reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksit radikalleri (LOO*) oluşur. Lipit peroksit radikalleri membran yapısındaki diğer yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikalleri oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonda açığa çıkan hidrojeni lipid peroksit bağlayarak lipitperoksitlerine (LOOH) dönüştürler. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur.

Lipid peroksitler yıkıldığında açığa çıkan yıkım ürünleri (acrolein, malondialdehit, 4-hidroksinonenal) biyolojik olarak aktiftir. Bunlar ya hücrede metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayar (59).

Malondialdehit (MDA), çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun ana ve en çok çalışılan ürünüdür. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir göstergesi olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. 1960'lerden bu yana, in vivo ve in vitro olarak oksidatif stres seviyesini ölçmek için bu molekül değerlendirilmiş ve birkaç yöntem geliştirilmiştir (60). MDA, araşidonik asidin ve daha büyük çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) enzimatik veya enzimatik olmayan yolla ayrışması sonucu oluşan son üründür. Enzimatik süreçlerle MDA

üretimi iyi bilinmektedir. MDA, tiyobarbitürik asitle (TBA) kolay reaksiyona girmesi nedeniyle omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda doku, plazma ve üründe oksidasyon ürünlerinin ölçümü, in vivo lipid peroksidasyonu yansıtmada yapılmaktadır. Lipit peroksitler kararsız bileşikler olup hızlıca bozunma eğilimi gösterdiklerinden kısa zincirli alkanlar, aldehitler gibi çeşitli ürünlere dönüşebilirler. Dolayısı ile genelde tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler (TBARS) ve sitotoksik aldehitlerin ölçümleri yapılmaktadır.

2.6.2. Antioksidan Belirteçler

Okside olabilecek maddelerin organizmada oksidasyonunu önleyebilen maddelere antioksidan, bu sisteme de antioksidan savunma adı verilir. Antioksidanlar, belirli bir düzeyi aşmış reaktif oksijen partiküllerine müdahale etmekte ve onları inaktif hale getirmektedir. İnsanda bulunan temel hücre içi antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-PX) iken; hücre dışı antioksidanlar serüloplazmin, albümin, haptogloblin, bilirubin, beta-karoten, transferrin, E ve C vitaminleridir.

2.6.2.1. Hücre içi antioksidan savunma

2.6.2.1.1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD), ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. SOD bir süperoksit radikalini O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan hidrojen peroksit (H₂O₂) indirgenmesini katalize eder. Süperoksiti (O₂⁻) hidrojen peroksit'e dönüştürür. İnsan vücudunda 3 izoenzimi bulunur. SOD1; bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren, sitozolde bulunan homodimerik bir enzimdir. SOD2; mitokondride faaliyet gösteren, mangan (Mn) içeren homotetramerik bir enzimdir. SOD3; bu aileden en son keşfedilen homotetramerik bir enzimdir. Hücre dışı ortama salınır, ekstrasellüler matrikste görev yapar. Heparine yüksek afinitesi vardır (61).

2.6.2.1.2. Katalaz (CAT)

Peroksizomlarda yer alan, hidrojen peroksiti suya çeviren tetramerik bir proteindir. Mitokondriden sitozole geçen H_2O_2 'in detoksifikasyonu peroksizomlar tarafından sentezlenen katalaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Peroksizomlardan sentezlenen katalaz, glutatyon peroksidaza göre daha yüksek kararlı durumdaki H_2O_2 konsantrasyonlarını temizler (62).

Hidrojen peroksit düşük miktarlarda hücre proliferasyonunda sinyal iletimi, hücre ölümü, karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve trombosit aktivasyonu ve normal tiyol redoks dengesinin korunması gibi bazı fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar (63). Ancak yüksek konsantrasyonlarda hücre için çok zararlı olduğu ifade edilmektedir (64). Bu nedenle, CAT'ın hücrelerde H_2O_2 konsantrasyonunu etkili bir şekilde sınırlayabilmesi, fizyolojik süreçlerde birinci basamak antioksidan savunma enzimi olarak rol oynaması önemlidir.

2.6.2.1.3. Glutatyon peroksidaz (GSH-PX)

Mitokondri ve bazen de sitozolde hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidandır (65). Çoğu zaman aktivitesi selenyuma bağlıdır. Bu nedenle selenyuma bağlı olan - GPx ve selenyuma bağlı olmayan - GPx olarak ayrılabilir. GPx asıl önemli rolü oksidatif strese karşı hücreyi korumadır. Tanımlanmış en az 8 tane GPx enzimi vardır lipit peroksitleriyle, hidrojen peroksiti detoksifiye eder.

Bu enzimlere ek olarak E ve C vitaminleri de hücre içi antioksidan savunmada görev yapar.

2.6.2.2. Hücre dışı antioksidan savunma

Hücre dışı ortamda antioksidan enzimlerin aktivitesi sınırlıdır. Esas olarak serüloplasmin, albümin, haptogloblin, bilirubin, beta-karoten, transferrin, E ve C vitaminleri, sistein, alfa-1 antripsin görev alır. Hücre dışı ortamda hidrojen peroksit ve süperoksit radikali serbest demir ve bakır iyonu varlığında hidroksil grubu gibi tehlikeli moleküllere dönüşebilmektedir.

Transferrin gibi demir bağlayan proteinler bu demir iyonlarını bağlı hale getirerek organizmaya zarar vermelerini önlemektedir. Serüloplazmin ve

albümin benzer bir etkiyi bakır iyonlarını bağlayarak göstermektedir. Hücre dışı ortamda antioksidan etkinlik bu şekilde metal iyonlarının serbest radikallerle reaksiyona girmelerinin önlenmesiyle sağlanır. Tüm hücre dışı ortamlarda antioksidan enzimlerin miktarı aynı değildir. C vitamini düzeyi akciğer alveollerinde, plazmaya göre daha yüksektir. Transferrin, serüloplazmin ve albümin plazmada daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Organizmada belli bir düzeye kadar olan reaktif oksijen moleküllerinin artışı, antioksidan sistemler tarafından dengelenmektedir. Eğer bu denge bozulursa oluşan oksidatif stres hücrelerdeki organelleri ve hücre zarının yapısını, mitokondrilerdeki organik solunumu ve elektrolit dengesini bozarak, hücrelerin potasyum kaybını arttırarak, ekstrasellüler matriksin önemli yapıtaşlarından olan kollajenleri yıkarak organizmaya zarar vermeye başlar.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 OLGULAR

Araştırmamıza dahil edilen çalışma grubu inceleme ve değerlendirmeleri İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02/02/2020 tarih ve 2020/0505 numaralı karar onayıyla yapılmıştır.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine Ağustos 2020 – Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, anamnez, fizik muayene ve radyolojik görüntüleme (Paranasal Bilgisayarlı Tomografi-BT) ile nazal polipli kronik sinüzit tanısı konulan endoskopik muayenesi ile tanısı doğrulanan ve medikal tedavi sonrası semptomatik olmaları üzerine endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) planlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Burun tıkanıklığı, burun tıkanıklığına sekonder nefes almada güçlük, koku almada azalma, burun akıntısı, postnazal akıntı, baş ağrısı, yüz ağrısı şikayetleri ile hastalar kliniğimize başvurmuştur. Yapılan endoskopik nazal muayenede poliplerin visüelize edilmesi üzerine, kliniğimizde nazal polipozis tanısı alan hastalara öncelikle EPOS 2020 medikal tedavi modalitesine uygun tedavi planlaması yapılmış olup; yılda en fazla 2 defa olmak üzere 1mg/kg metilprednizolon 3 günde bir 16 mg azaltılarak bir tedavi modalitesi planlanmıştır. Oral steroid yan etkileri takip edilerek, gastrointestinal yan etkilerini en aza indirebilmek için oral proton pompa inhibitörü (genellikle esomeprazol etken oral tedavi günde 1 defa 40 mg) başlanmaktadır. Tedaviye kombine en az 8 haftalık intranasal steroid (flutikazon propiyonat 400 mikrogram damla formülü günde 1 yada 2 defa

damlalık), 1 hafta oksimetozolin/ksilometazolin günde 3 defa, %0,9 izotonik sodyum klorür preparat ile günde en az 4 defa nazal irrigasyon eklenmektedir. Eğer hastada pürülan postnazal ve nazal akıntı mevcut ise penisilin grubu veya makrolid grubu 10 günlük medikal tedavi hastaya özgü yaklaşımla düzenlenmiştir. Dirençli olgularda ise antibiyotik tedavisi makrolidlerin immünmodulator etkilerinden faydalanılmak amacıyla kontrendikasyon yok ise klaritromisin günde 2 defa 150 mg 15/30 gün kullanım şeklinde tedaviye eklenebilmektedir.

Hasta takiplerinde EPOS 2020 güncel tedavi modaliteleride göz önünde bulundurularak, BT' de Lund-Mckay skoru ≥ 1 , minimum olarak kısa süreli sistemik steroid ve en az 8 haftalık intranazal steroid tedavisi sonrası hasta semptomlarının ön planda olduğu hastalarda ESC önerilmiştir. Çalışmaya, endoskopik sinüs cerrahisi planlanan nazal polipozis tanılı hastalar dahil edilmiştir. Ek te belirtildiği gibi çalışma grubuna dahil edilen hastalar önceden bilgilendirilmiş ve gönüllü olur onam formları alınmıştır.

Hastalar aterosklerotik kalp hastalığı, malignite, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve ciddi sistemik hastalıklar açısından sorgulanmıştır. Bu hastalıklardan herhangi birine sahip olanlar, araştırılan moleküllerin serum değerlerine olabilecek etkileri nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya yaşları 18 ile 73 arasında değişmekte olan, 6'sı (%17.1) kadın ve 29'u (%82.9) erkek olmak üzere toplam 35 olgu dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 46.80 ± 14.41 yıldır.

3.2 CERRAHİ

ESC planlanan her hastaya operasyon öncesinde paranazal sinüs BT çekilerek cerrahi planlama yapılmış, anatomik varyasyonlar göz önünde bulundurulmuştur. Hastalar genel anestezi altında 0,30 ve 45 derece endoskop yardımı ile lüzum halinde mikrobebrider kullanılarak cerrahi tamamlanmıştır. Her iki nazal kavitede orta konka yapışma noktası, uncinat kemiğin yapışma noktası boyunca mukozaya jetokain infiltrasyonu ile peroperatuvar kanamayı azaltma planlanmıştır. Cerrahi sırasında lüzum halinde nazal kaviteyi oblitere eden polipoid dokular mikrobebrider yardımıyla temizlenmiştir. Her iki nazal kaviteden polipoid ve patolojik görünümlü dokulardan punch biyopsiler alınarak spesmenler hastanemizin

patoloji birimine yönlendirilmiştir. Patoloji sonucu, nazal polip dokusu ile uyumlu raporlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Ardından unsinektomi yapılarak maksiler ostium bulunup, ostium ağzını kapayan polipoid dokular temizlenmiştir. Anterior ve posterior ethmoidektomi ile patolojik mukozaya hakim olunmuştur. Sfenoid sinüs ve frontal sinüs girişleri genişletilip polip dokuları temizlenmiştir. Nazal kavite ve sinüslerin tamamen polipoid dokulardan temizlenmesi ile operasyonun sonlandırılmasına karar verilmiştir. Kanama kontrolü sonrasında her iki nazal kaviteye sünger tamponlar yerleştirilmiş operasyondan 2 gün sonra ise çıkarılmıştır.

3.3 SERUM ÖRNEKLERİNİN ALINMASI, İŞLENMESİ VE SAKLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalardan operasyonun planlanmasından 3 hafta öncesinde ve postoperatif 3 hafta sonra jelli sarı tüplerde venöz kan örnekleri alınıp planlanan şekilde örneklem işlemi yapılmıştır. Serum analizleri için jelli seperatör tüplere alınan venöz kan örnekleri yaklaşık 20 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de, 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar hemen porsiyonlara ayrılarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Gerçekleştirilmiş olan tüm çalışmalardan önce çalışmanın denemeleri yapılarak yöntemlerin optimizasyonu sağlandı. Tüm örneklerin birlikte çalışılması ile ortam şartlarından kaynaklanabilecek değişimler en aza indirildi.

Gereçler:

- a. Spektrofotometre (Ultrospec 2000 / Pharmacia Biotech)
- b. Mikrosantrifüj (Biofuge / Heraeus Instruments)
- c. Masaüstü soğutmalı santrifüj (Megafuge 1.0 R / Heraeus Instruments)
- d. Thermo Electron Corporation Fluoroskan Ascent FL
- e. pH metre (HI 9321 microprocessor pH meter)
- f. Su banyosu (Electromag)
- g. Vorteks (Ika MS2 Minishaker)
- h. Manyetik karıştırıcı ve ısıtıcı (Ika Labortechnik)

- i. Hassas terazi (AND HR-120)
- j. ELISA mikroparka okuyucusu (Bio-tek Elx-800 ve µQuant)
- k. Pipet takımı (Eppendorf)

3.3.1. Serumda/Plazmada Yapılan İncelemeler

a) ROS düzeyleri ölçümü: 2,7-diklorodihidrofloresein diasetat (DCFH-DA) 'ın esterazlar ile 2,7-diklorodihidrofloresein (DCFH) 'e dönüşmesi ve oluşan bu ürünün ortamdaki ROS tarafından floresans veren 2,7-diklorofloresein (DCF) 'e oksitlenmesi prensibine dayanır (66).

Ayırıcılar:

- Tamponlanmış tuzlu su (PBS) (pH: 7.4): 17.6 mL 0.5 M KH_2PO_4 ve 60.8 mL K_2HPO_4 karıştırıldı, pH'sı 7.4'e ayarlanarak distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı (0.05 M fosfat tamponu). Bundan 100 mL alındı ve üzerine 1000 mL % 0.9 NaCl eklenerek PBS hazırlandı.
- DCFH-DA: 5 mM'lık ana çözelti %99 DMSO ile hazırlandı ve -20°C'de saklandı. Çalışma öncesi 1 mM olacak şekilde PBS ile sulandırıldı.

İşlem:

0.2 mL 10 kez sulandırılmış serum örneği alındı. Üzerine 0.02 mL 1mM DCFH-DA çözeltisi eklendi. Çalkalayıcı su banyosunda 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Ayrıca deney körü hazırlamak için, aynı miktar sulandırılmış plazma üzerine 0.02 mL PBS eklendi ve aynı koşullarda inkübe edildi. Süre bitiminde deney körü ile deney tüplerinden alınan 0.2 mL'lik örnekler koyu renkli mikroparka kuyucuklarına pipetlendi ve hızla florometrik mikroparka okuyucuda ($\lambda_{\text{eksitasyon}}$: 485 nm, λ_{emisyon} : 538 nm) okundu (Thermo Electron Corporation Fluoroskan Ascent FL). Sonuçlar rölatif floresan ünite (RFU) olarak verildi.

b) Lipit peroksidasyonu (TBARS; thiobarbituric acid reactive substance) düzeyleri tayini: Tiyobarbitürik (TBA) asit kullanılarak asit ortamda TBA ile lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden olan malondialdehitin oluşturduğu kompleks spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Ayırıcılar:

- Buege-Aust ayırıcı: 375 mg TBA bir miktar distile suda eritildi. Üzerine 15 mL %100'lük triklorasetik asit ve 2.1 mL derişik hidroklorik asit (HCl) eklendi, karıştırıldı ve hafifçe ısıtılarak çözündükten sonra distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.
- 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP) standardı: 22 mg TEP 10 mL distile suda çözünerek 10 mM'lık ana standart hazırlandı. Daha sonra bu ana standart 1000 kez sulandırılarak 10 µM'lık çalışma standardı hazırlandı.

İşlem:

0.5 mL serum üzerine 0.50 mL PBS ve 2 mL Buege-Aust ayırıcı eklendi. Kaynar su banyosunda 15 dakika tutuldu. Soğuduktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen süpernatantın absorbansı köre karşı okundu. Ayrıca kör ve standart tüpler hazırlandı. Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon=1,56 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ve standardın absorbansı değerlendirilerek hesaplandı.

c) İleri oksidasyon protein ürünleri (AOPP; advanced oxidation protein products) düzeyleri tayini: Başlıca ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olan AOPP tayini için serum örneklerinin sitrik asit içeren asit ortamda verdiği absorbanlar 340 nm. 'de okundu. Sonuçlar kloramin-T ile potasyum iyodürün (KI) oksidasyonu ile oluşan triiyodid ile standardize edilerek karşılaştırıldı (67).

Ayırıcılar:

- 0.2 M sitrik asit
- 1.16 M KI
- Kloramin-T stok standardı (100 mM): 227.6 mg kloramin-T 10 mL'de çözüldü ve sulandırılarak 25,50 ve 100 µM'lık çalışma standartları hazırlandı.

İşlem:

Mikroplaka kuyucuklarına 0.04 mL serum ve 0.16 mL 0.2 M sitrik asit konuldu (deney). Ayrıca 0.190 mL 0.2 M sitrik asit ve 0.01 mL 1.16 M potasyum iyodür içeren (kör) ve 0.190 µL kloramin-T (25,50 ve 100 µM; 0.2 M sitrik asitte hazırlandı) ve 0.01 mL 1.16 M KI içeren (standart)

kuyucuklar hazırlandı ve 2 dakika sonra kör tüpe karşı deney ve standardın absorbansları 340 nm'de μ Quant mikroparka okuyucuda belirlendi. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ kloramin-T eşdeğeri olarak verildi.

d) Total SH düzeyleri ölçümü: Total SH grupları sistein amino asidi içeren GSH, albümin gibi çeşitli peptid ve proteinlerin yapılarındaki -SH gruplarını kapsar. Bu yöntem, SH gruplarıyla 5,5'- ditiyobis 2-nitrobenzoik asidin (DTNB) oluşturduğu renkli ürünün spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır (68).

Ayırıcılar:

- 10 mM 5,5'- ditiyobis-2 nitro benzoik asit (DTNB): 4 mg DTNB 1 mL absolü metanolde çözöldü.
- 0.25 M Tris-HCl / 3 mM EDTA tamponu (pH: 8.2): 30.275 g Tris ve 7.445 g EDTA 800 mL distile suda çözöldü, HCl ile pH: 8. 2'e ayarlanıp son hacim 1 litreye tamamlandı.
- Absolü metanol

İşlem:

Deney ortamı Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Bu yöntemde her örnek için ayrı kör tüpü kullanılmaktadır.

Tablo 3.1: Total SH Grubu Tayininde Deney Ortamı

	Kör	Deney
Serum	0.1 mL	0.1 mL
Tris/EDTA tamponu	0.3 mL	0.3 mL
DTNB	-	0.02 mL
Absolü metanol	1.6 mL	1.58 mL

Tablo 3.1'deki gibi pipetleme yapıldıktan sonra tüpler karıştırıldı, ağızları kapatıldı ve 15-20 dakika oda ısısında inkübe edildi. Daha sonra 3000 x g'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant 412 nm'de köre karşı okundu. Sonuçların hesaplanmasında ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon=13,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanıldı ve sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak verildi.

e) Antioksidan kapasite (FRAP; Ferric Reducing Antioxidant Power): Bu yöntemin prensibi Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirgeyen antioksidan gücün ölçölmesine

dayanır. Sonuçlar askorbik asidin indirgeme potansiyeli ile karşılaştırarak hesaplandı (69).

Ayıraçlar:

- 40 mM HCl
- 300 mM Asetat tamponu (pH 3.6): 3.1 g Na-asetat ($3H_2O$) 100 mL kadar distile suda eritildi, 16 mL asetik asit eklendi ve ayıracın pH'ı 3.6'ya ayarlandı ve distile su ile litreye tamamlandı.
- 10 mM 2,4,6-tripridil-s-triazin (TPTZ): 31.2 mg TPTZ tartıldı ve 10 mL 40 mM HCl'de eritildi.
- 20 mM $FeCl_3$ ($6H_2O$): 54 mg $FeCl_3$ ($6H_2O$) 10 mL distile suda çözündü.
- Askorbik asit standartları: 500 ve 1000 μM (sudaki çözelti)
- FRAP ayıracı: Asetat tamponu, TPTZ ve $FeCl_3$ ayıraçları sırası ile 10: 1: 1 olacak şekilde karıştırılarak hazırlandı.

İşlem:

Mikroplaka kuyucuklarına 0.01 mL serum ve 0. 2 mL FRAP çalışma ayıracı konuldu, 37°C'de 4 dakika inkübe edildikten sonra mikroplaka okuyucuda 593 nm'de absorbanlar okundu. Ayrıca 0.01 mL askorbik asit (500 ve 1000 μM) ve 0. 2 mL FRAP çalışma ayıracı içeren standartlar hazırlandı. 1 mM askorbik asidin FRAP değeri 2000 olarak kabul edilerek sonuçlar μM olarak verildi.

f) Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin ölçümü: SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin fotooksidasyon hızını artırma yeteneği olarak ölçüldü. Riboflavinin floresans ışığı etkisiyle oluşturduğu $O_2^{\cdot -}$, ortamdaki SOD'un etkisiyle H_2O_2 'e dönüşür. H_2O_2 ise o-dianisidin ile reaksiyona girerek renkli ürün oluşturur. Oluşan renkli ürün 460 nm'de spektrofotometrik olarak saptanır.

Ayıraçlar:

- 0.1 mM EDTA içeren 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH 7.8)
- 0.2 mM riboflavin: 7.3 mg riboflavin 100 mL 10 mM potasyum fosfat tamponunda (pH 7.5)'de çözündü.
- 6 mM o-dianisidin: 19 mg o-dianisidin 10 mL distile suda çözündü.

- SOD (100 IU/mL) standardı: Sigma firmasından sağlanan SOD standardı 100 IU/mL olacak şekilde soğuk distile su ile sulandırıldı. Daha sonra bu ana standarttan 0.1 ve 0.05 mL alınarak deney ortamında 10 ve 5 IU SOD standardının bulunması sağlandı.

İşlem:

Kör, standart ve deney tüplerine sırası ile 2.6 mL 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH: 7.8), 0.1 mL o-dianisidin ilave edildi. Kör tüpüne 0.1 mL distile su; standart tüpüne 0.1 mL standart; deney tüpüne 0.1 mL serum eklendi. Daha sonra her tüpe 30 saniye ara ile 0.2 mL riboflavin pipetlendi, karıştırıldı ve 460 nm'deki absorbans değerleri hızla okundu. Tüpler 20W floresans lamba içeren 37°C'ye ayarlanmış özel bir kutuya yerleştirildi ve tam 8 dakika süre ile floresans ışığa maruz bırakıldı. Sürenin bitiminde tüplerin absorbansı tekrar 460 nm'de okundu ve iki absorbans arasındaki fark alındı. Ayrıca deney körü ve standart için de aynı işlemler yapıldı. Sonuçlar IU/mL olarak verildi.

g) Katalaz (KAT) aktivitesinin ölçülmesi: Substrat olarak H₂O₂ kullanıldı. Bir KAT ünitesi 1 µmol H₂O₂'i 25 °C'de bir dakikada metabolize eden enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır.

Ayırıcılar:

- 0.05 M potasyum fosfat tamponu (pH 7.0)
- 59 mM H₂O₂ (pH'sı 7.0 olan 0.05 M potasyum fosfat tamponu ile hazırlandı)

İşlem:

Spektrofotometre küvetlerine 1.9 mL distile su ve 1 mL 59 mM H₂O₂ kondu ve üzerine 0.1 mL serum eklendi. 240 nm'de ultraviyole spektrofotometrede absorbans azalması 20 saniye arayla 4-5 kez okunarak izlendi. Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı (40 M⁻¹cm⁻¹) kullanılarak hesaplandı ve nmol/dakika/mg protein olarak verildi.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile

değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

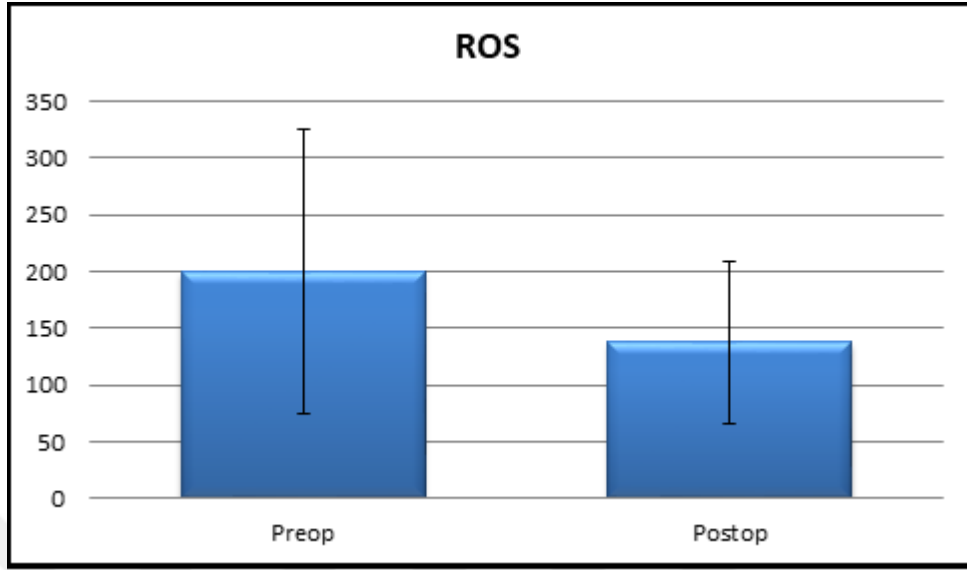
Çalışma yaşları 18 ile 73 arasında değişmekte olan, 6'sı (%17.1) kadın ve 29'u (%82.9) erkek olmak üzere toplam 35 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 46.80 ± 14.41 yıldır. Olguların 14'ü (%40) revizyon vaka iken, 21 hasta (%60) ilk defa nazal polipozis nedeniyle genel anestezi altında fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi operasyonu planlanıp opere edilmiştir.

Tablo 4.1: Oksidatif Stres Markerlerinin Preoperatif-Postoperatif Ölçümlerinin Ortalaması ve İstatiksel Ölçüm

	Preop	Postop	p
	Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS	
ROS (medyan)	199,57 $\pm$ 125,02 (195,8)	137,93 $\pm$ 71,76 (130,4)	¹ 0,012*
TBARS (medyan)	7 $\pm$ 1,25 (6,5)	6,22 $\pm$ 0,52 (6,1)	¹ 0,000*
AOPP	236,28 $\pm$ 105,61	218,57 $\pm$ 54,53	² 0,216
FRAP	284,03 $\pm$ 71,23	335,26 $\pm$ 107,02	² 0,000*
Total-SH	166,58 $\pm$ 41,85	219,83 $\pm$ 53,19	² 0,000*
GSHPx	46,74 $\pm$ 8,44	45,99 $\pm$ 7,14	² 0,655
CAT (medyan)	82,97 $\pm$ 36,75 (103,7)	107,84 $\pm$ 47,08 (115,5)	¹ 0,002*
SOD	7,38 $\pm$ 1,43	8 $\pm$ 2,36	² 0,085

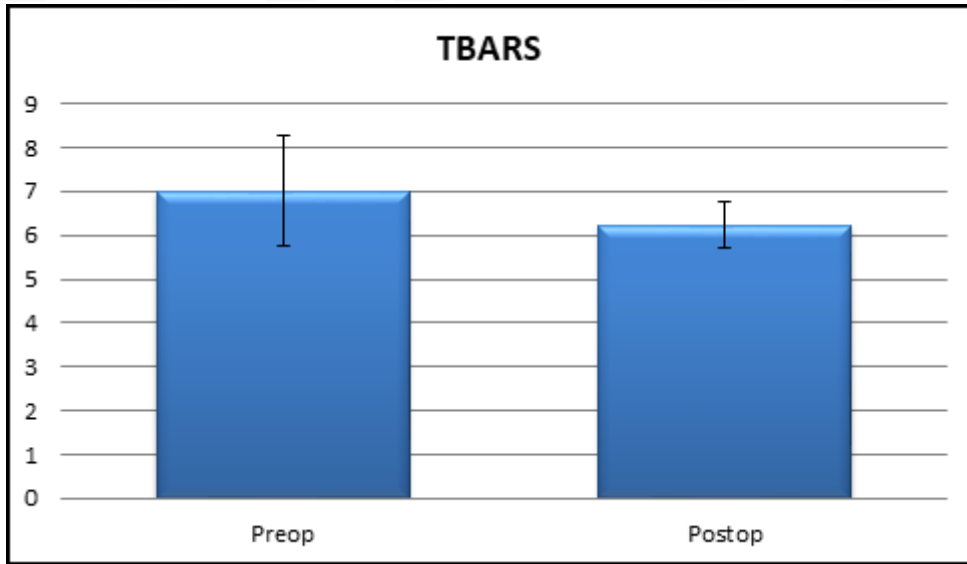
¹Wilcoxon sign test ²Paired samples t test * $p < 0.05$

Preoperatif dönem ROS düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen ROS düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. (p: 0.012; $p < 0.05$).



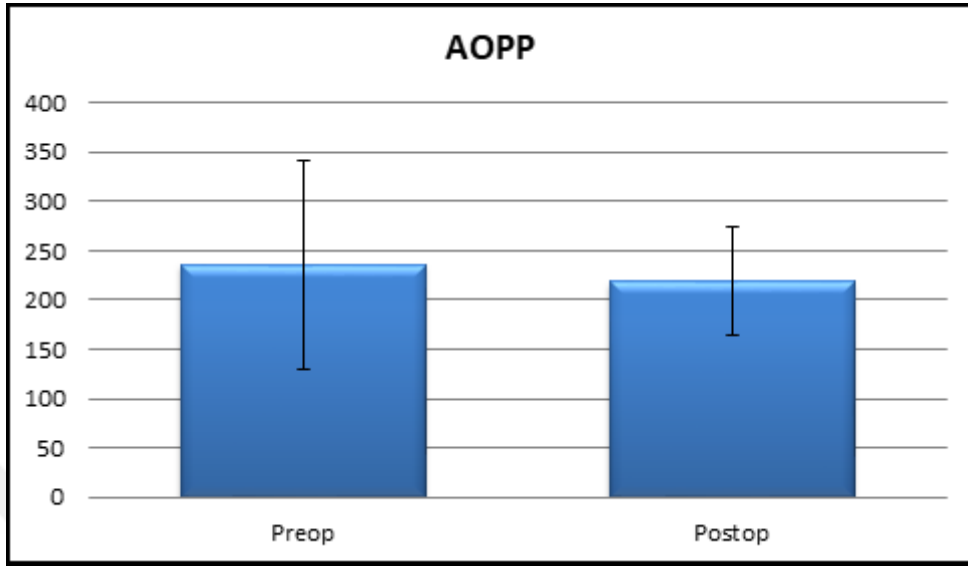
Şekil 4.1: Preoperatif-Postoperatif ROS Düzeyleri Değişimi

Preoperatif dönem TBARS düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.000; $p < 0.05$).



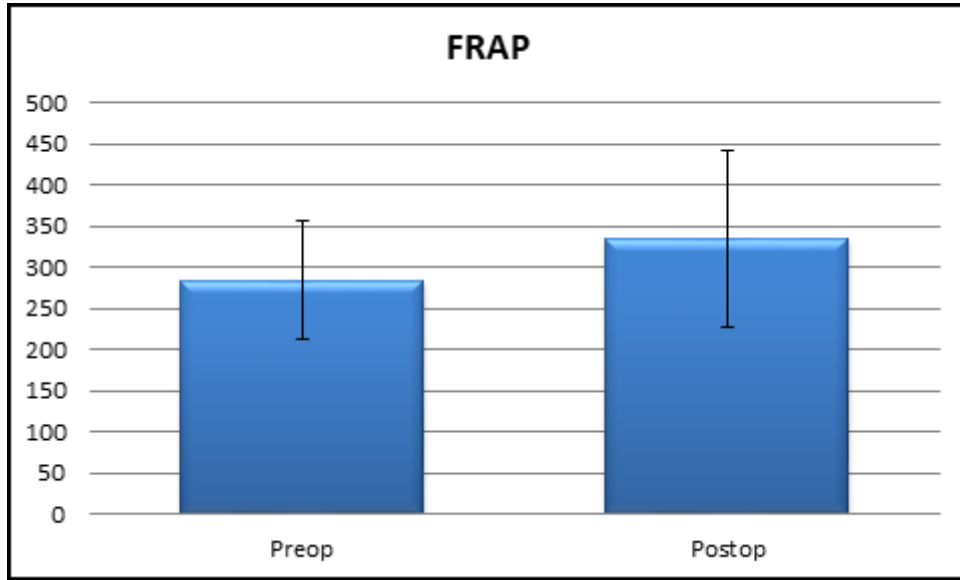
Şekil 4.2: Preoperatif-Postoperatif TBARS Düzeyleri Değişimi

Preoperatif dönem AOPP düzeyine göre, postoperatif dönemde AOPP düzeylerinde azalma gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir. (p: 0.216; $p>0.05$).



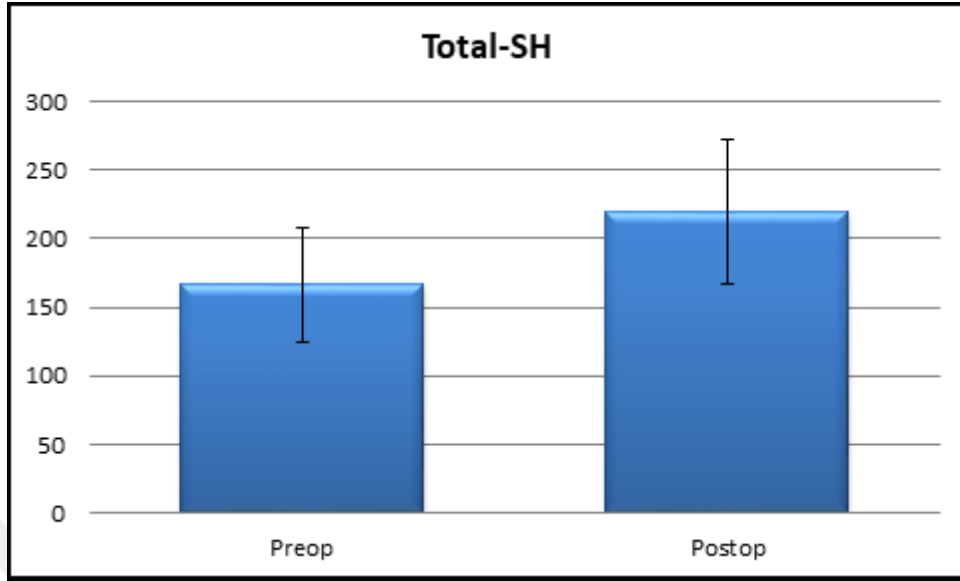
Şekil 4.3: Preoperatif-Postoperatif AOPP Düzeyleri Değişimi

Preoperatif dönem FRAP düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlenmiştir. (p: 0.000; $p<0.05$).



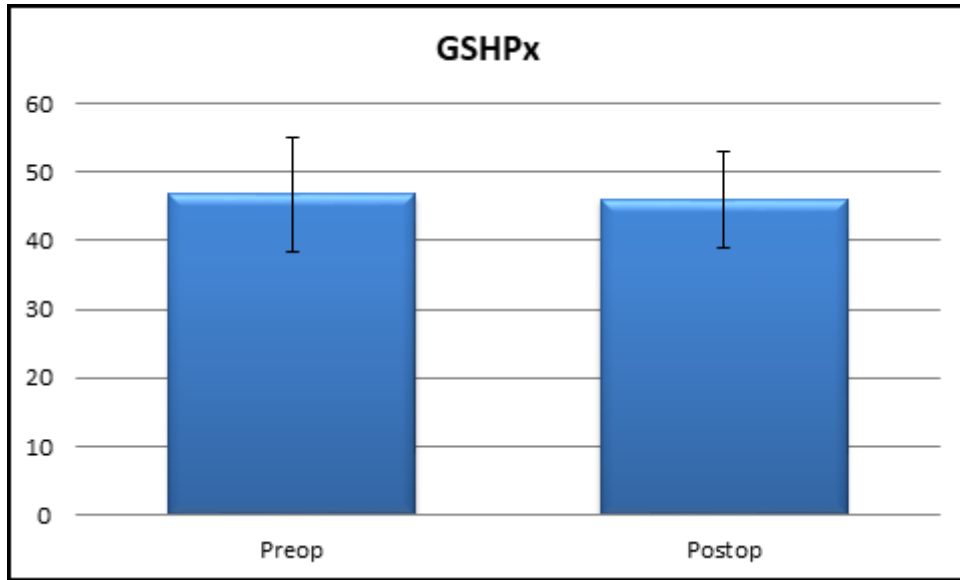
Şekil 4.4: Preoperatif-Postoperatif FRAP Düzeyleri Değişimi

Preoperatif dönem Total-SH düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.000; $p < 0.05$).



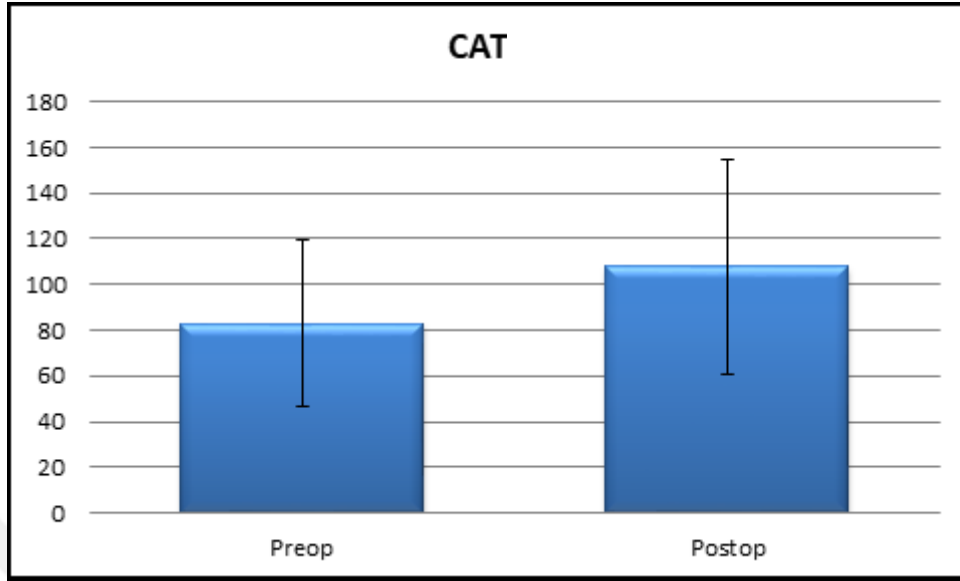
Şekil 4.5: Preoperatif-Postoperatif Total-SH Düzeyleri Değişimi

Preoperatif dönem GSHPx düzeyine göre, postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p: 0.655; $p > 0.05$).



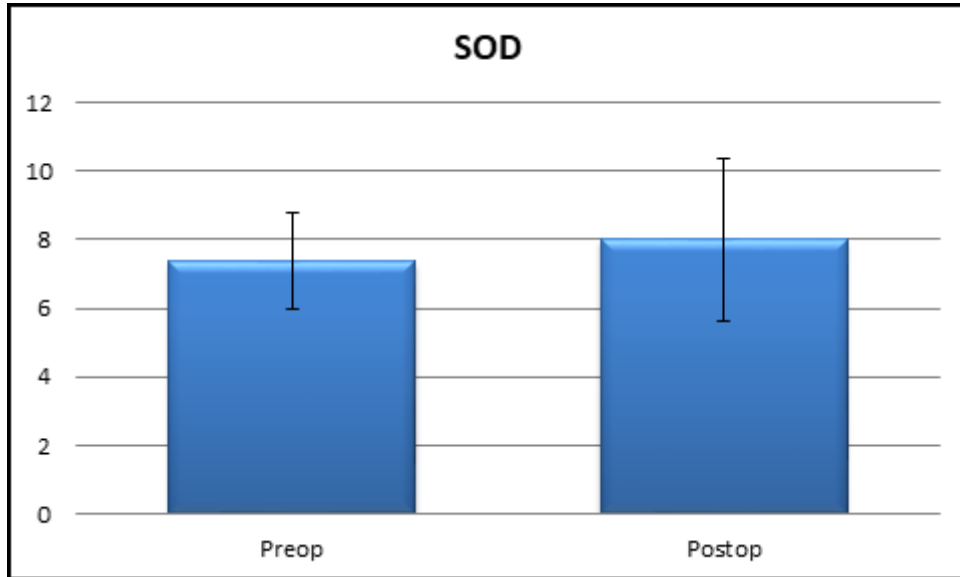
Şekil 4.6: Preoperatif-Postoperatif GSHPx Düzeyleri Değişimi

Preoperatif dönem CAT düzeyine göre, postoperatif dönemde görülen artış gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. (p: 0.002; $p < 0.05$).



Şekil 4.7: Preoperatif-Postoperatif CAT Düzeyleri Değişimi

Preoperatif dönem SOD düzeyine göre, postoperatif dönemde artış gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olarak yorumlanmamıştır. (p: 0.085; $p > 0.05$).



Şekil 4.8: Preoperatif-Postoperatif SOD Düzeyleri Değişimi

Tablo 4.2: Revizyona İlişkin Değerlendirmeler

		Revizyon		p
		Var	Yok	
		Ort±SS	Ort±SS	
ROS (medyan)	Preop	213,08±137,54	190,57±118,58	¹ 0,814
	Postop	126,64±57,54	145,46±80,33	¹ 0,480
	² p	0,030*	0,149	
TBARS (medyan)	Preop	6,6±0,35	7,27±1,55	¹ 0,543
	Postop	6,12±0,52	6,29±0,53	¹ 0,244
	² p	0,014*	0,003*	
AOPP	Preop	222,11±106,64	245,73±106,46	³ 0,525
	Postop	220,53±66,03	217,26±47,08	³ 0,865
	⁴ p	0,940	0,151	
FRAP	Preop	279,1±73,74	287,32±71,15	³ 0,743
	Postop	342,24±103,95	330,6±111,31	³ 0,758
	⁴ p	0,009*	0,011*	
Total-SH	Preop	159,91±44,5	171,02±40,47	³ 0,450
	Postop	220,44±50,19	219,43±56,32	³ 0,957
	⁴ p	0,008*	0,000*	
GSHPx	Preop	45,94±10,32	47,27±7,16	³ 0,656
	Postop	45,39±7,55	46,4±7,01	³ 0,690
	⁴ p	0,860	0,653	
CAT (medyan)	Preop	83,11±38,44	82,87±36,54	¹ 0,973
	Postop	106,79±51,6	108,55±45,13	¹ 0,827
	² p	0,005*	0,061	
SOD	Preop	7,28±1,64	7,44±1,31	³ 0,743
	Postop	8,55±3,25	7,63±1,49	³ 0,266
	⁴ p	0,124	0,468	

¹Mann Whitney U Test²Wilcoxon sign test³Student t test⁴Paired Samples t Test

*p<0.05

Revizyon olgular ile primer olgular arasında preoperatif-postoperatif değerlendirilen oksidatif stres markerlarındaki değişimler açısından bir fark bulunamamıştır. Sonuçlar primer olgularla koreledir. Anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik rinosinüzitler; nazal poliplerle birlikte olan kronik rinosinüzitler (NP'li KRS) ve nazal poliplerin eşlik etmediği kronik rinosinüzitler (NP'siz KRS) olarak sınıflandırılabilir. NP'li KRS'nin prevalans verisi sınırlıdır. Spesifik genetik bozukluğu olan hastalar dışında (kistik fibrozis gibi), 20 yaşından genç kişilerde NP'e nadiren saptanmaktadır (70). İki İskandinav çalışmasında erişkin popülasyonda nazal poliplerin prevalansı araştırılmıştır (71). Bu çalışmalardan biri, Aralık 2000'de İsveç'in Skövde belediyesine kayıtlı 20 yaş üzeri cinsiyet ve yaşa göre ayrılmış, rastgele, 1900 nüfuslu popülasyon üzerinde yapılmıştır. Gönüllülerin klinik ziyaretlerinde rinit, astım ve aspirin intoleransı hakkında sorular sorulmuş ve nazal endoskopi ile muayene edilmişlerdir. Toplamda 1.387 gönüllünün (örneklemin %73'ü) araştırıldığı örnekleme, nazal poliplerin prevalansı %2,7 olarak bulunmuş (%95 güven aralığı, 1,9-3,5) ve polipler erkeklerde (2,2'ye 1), yaşlılarda (> veya = 60 yaşta %5) ve astımlılarda daha sık görülmüştür (72). Bizim çalışmamızda da NP'li erkek popülasyonu, kadın popülasyonundan fazla idi. İlk kez tanı alan polip hastalarıyla (n=252; 174 erkek, 78 kadın) 6 yıllık bir süre boyunca prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada, tahmini arka plan nüfusu İsveç'le karşılaştırılabilir olan Danimarka'da da benzer veriler bulunmuştur. Tüm yaş gruplarında erkekler ve kadınlar için ortalama tahmini insidans yılda sırasıyla binde 0,86 ve 0,39 idi. Hastalık süresince tahminen 20 yılda, erkekler ve kadınlar için bu insidans 1,92 ve 0,78 olacaktır (73).

Klossek ve ark. rastgele örnekte doğrulanmış bir anket ve popülasyon tabanlı algoritma (%90 özgüllük ve duyarlılık) kullanımıyla, tahmini prevalansı %2,11 (%95 güven aralığı, 1,83-2,39) bulmuşlardır. Bu çalışmada NP'li KRS hastalarının yaşı (n=212, %45 erkek) $49,4 \pm 17,6$ idi. Cinsiyet

yatkınlığı izlenmedi, fakat NP yaşla birlikte artma eğilimindeydi. Nazal semptomların ortalama süresi $22,4 \pm 15,7$ yılı (74).

Tan ve ark. elektronik sağlık verileri kullanarak “Geisinger Clinic” birinci basamak hastalarından gelen 446.480 kayıtle NP’siz KRS ve NP’li KRS insidansını belirlemeye çalışmışlardır (75). Ortalama KRS insidansı 100.000 kişide yılda 83 ± 13 NP’li KRS vakası ve 100.000 kişide yılda 1048 ± 78 NP’siz KRS idi. 2007 ve 2009 yılları arasında NP’li KRS’li 595 hasta ve NP’siz KRS’li 7523 hasta tanımlandı ve 8118 kontrol deneği ile karşılaştırıldı. NP’li KRS hastaları, kontroller ve NP’siz KRS’li hastalarına göre daha yaşlıydı ve erkek olma olasılıkları daha yüksekti.

Sonunda Won ve ark. NP’siz KRS ve NP’siz KRS prevalanslarını sırasıyla $\%3,5 \pm 0,2$ ve $\%2,5 \pm 0,2$ (ortalama $\pm$ standart hata) olarak bulmuşlardır. Yaş grubuna göre sınıflandırıldığında, yetişkinlerde (≥ 18 yaş) yaşla birlikte NP’li KRS prevalansı artmıştır; bu durum özellikle 40 yaşından sonra belirgindir ve NP’siz KRS 40 yaşın altındaki hastalarda daha sıktır. NP’li KRS’li kişilerin, NP’siz KRS veya KRS olmayan gruplara göre erkek olma, yüksek vücut kitle indeksine sahip olma, sigara içme ve astımları olma olasılığı daha yüksektir NP prevalansı yaşamın üçüncü dekadında önemli ölçüde artar ve 60’lı yaşlarda en yüksek seviyeye ulaşır. NP sıklığı 50’li yaşlarda, genel yetişkin nüfusa göre iki kat daha fazla görülür (72). NP görülme sıklığının cinsiyetler arası farklılık gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Johansson ve ark. 2003 yılında İsveç’te yaptıkları bir çalışmada erkek cinsiyette (E: K,2: 1) ve 60 yaş üzeri kişilerde NP sıklığının artmış olduğunu bildirmişlerdir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla NP geliştiği gözlenmekle birlikte bu konuda tanımlanmış hiçbir spesifik genetik veya çevresel faktör bulunmamıştır (76). Bu durumun nedeni olarak erkeklerin daha fazla açık havada bulunması, mesleki koşullar sebebiyle çeşitli toz vb ürünlere yüksek maruziyet ve tütün ürünlerini daha fazla kullanmasının etkili olduğu düşünülmektedir (77) - (78). Bununla birlikte kadın cinsiyette ise NP ilişkili semptomların, astım ve aspirin hipersensitivitesinin daha sık olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (79). Bizim çalışmamıza dahil edilen NP’li KRS hastalarının da literatürlerle kıyaslandığında ileri yaş ve erkek cinsiyet oranının hakim olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda NP tanılı hastaların yaş ortalaması 46.80 ± 14.41 yıl saptanmış olup, bununla birlikte çalışmamızda NP tanılı

hastalarda erkek cinsiyetin kadınlara göre yaklaşık 5 kat (E: K=29: 6) fazla olduğunu saptadık.

Vücutta antioksidan-oksidan sistem dengededir. Bu sistemde oksidan sistem baskın hale geldiğinde oksidatif stres meydana gelir (80). Oksidanlara maruz kalma, ister endojen ister eksojen olsun, serbest radikal aracılı reaksiyonları başlatabilir ve oksidatif strese yol açabilir. Antioksidan sistemler, vücudu serbest radikallere ve oksidatif strese karşı savunmaya yardımcı olur. Serbest radikallere karşı koruma ile onların oluşumu arasında çok önemli bir denge vardır. Bu dengenin bozulması nihayetinde hücre bazında olmak üzere birçok etkiye sahiptir. Etkisi moleküler düzeyde, hücre zar lipidlerinin, nükleik asitlerin, proteinlerin ve karbohidratların istenmeyen modifikasyonları yoluyla dejenerasyon başlatacaktır (81).

Oksidatif sistem ile antioksidan enzim düzeyleri arasındaki ilişki kronik tonsillit, alerjik rinit, nazal polipler, adenoid hipertrofisi, kulak çınlaması, orta kulak iltihabı ve Behçet hastalığı gibi farklı durumlarda araştırılmıştır (82). Chung ve ark. alerjik rinit ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırdı. Alerjik ve alerjik olmayan rinit grubunda septoplasti cerrahisi sonrası reaktif oksijen metabolit değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı derecede yüksekti. Yazarlar, alerjik rinit grubunun antioksidan kapasitesinin daha düşük olduğunu bildirmiş; ancak alerjik olmayan rinit grubunda cerrahi sonrası antioksidan düzeylerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (83).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku esnasında özellikle orofarenkste oluşan tekrarlayıcı kollapslarla karakterize apne-hipopne atakları ile seyreden, oksijen desaturasyonu ve uykunun mikro yapısındaki bozulmaya bağlı olarak bireyde kardiyovasküler, metabolik ve nörokognitif hastalıklara yatkınlık oluşturan multisistemik bir hastalıktır. Sonuç olarak, kan oksijen doygunluğu azalır ve hücresel boyutta iskemi/reperfüzyon hasarına bağlı olarak lizozomlardan serbest oksijen radikalleri ve dolayısıyla oksidatif stres artar. Oksidatif stres endotelial fonksiyon kaybı nedeniyle OUAS'lı hastalarda ateroskleroz için zemin hazırlar. Oksidatif stres bu nedenle mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir mekanizmadır (84). Yapılan çalışmada OUAS tanılı hastalara 3 ay boyunca pozitif hava yolu basınç tedavisi sonrası MDA düzeylerinde azalma gözlenmiştir (84). Bizim çalışmamızda da NP hastalarında, OUAS 'ta olduğu gibi nazal

obstrüksiyona sekonder kan oksijen doygunluğu azalarak oksidatif stresin arttığıda düşünülebilir.

NP'li KRS etiyojisi ve patogenezi oldukça komplike olup patogeneizde farklı inflamasyon yolaklarının aktive olarak sitokin salınımı ve remodellinge devam eden bir süreç olduğu savunulmaktadır (85). Çalışmamızda ESC ile inflame, patolojik polipoid dokular temizlenerek remodelling sürecinin irreversibl olması engellenmektedir. Böylece kontrolsüz inflamasyon ve remodelling sürecinin önüne geçilerek oksidatif strete kontrol altına alındığı savunulmaktadır.

NP'li KRS tanılı hastalarda, nazal polip dokusunun nazal kaviteyi ve sinüsleri oblitere ederek hava sirkülasyonunu bozduğu inflamatuvar bir mukoza hastalığı olduğu görüşü yönündedir. Çalışmamız NP'li KRS tanısının kronik ve inflamatuvar süreçleriyle birlikte oksidatif stres yükünü arttırdığı hipotezine dayanmaktadır. ESC operasyonu ile nazal kavite ve paranazal sinüsler patolojik dokulardan temizlenerek fizyolojik görevlerini yeniden kazandırma planlanmıştır. Preoperatif ve postoperatif çalışılan serumlardaki oksidan stres markerları olan TBARS, ROS, AOPP düzeylerinde postoperatif azalma görülürken; antioksidan sistem göstergesi olan FRAP, SOD, CAT, Total-SH markerların düzeylerinde postoperatif artış görülmüştür. Bu da ESC sonrası organizmanın hücre düzeyinde oksidan stres maruziyetinin azaldığı yönünde yorumlanmıştır.

Birçok çalışma, NP'nin histopatolojik anormalliklerinin, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile yakından ilişkili olduğunu kaydetti. İnflamasyon sonucunda nötrofiller aktive olur ve inflamatuvar bölgeye göç eder ve reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek bakterisidal etkilerini gösterirler (86). Bu inflamasyon kaskadının kontrolsüz olması oksidan-antioksidan sistem dengesini oksidasyon yönünde bozarak ROS hücre düzeyinde olmak üzere destrukatif etkisi ortaya çıkacaktır. Nazal polip gelişiminde ROS ve antioksidanların rolünü araştıran çalışmalar, durumun patogenezinde oksidan-antioksidan sistemin yer aldığına dair güçlü kanıtlar bulmuştur (82) (87) (88). ROS'un NP patogenezinde önemli bir işlevi olduğundan şüphelenilmektedir (81). Çalışmalar, oksidatif stres belirteçlerinde bir artış ve antioksidan temizleme sistemlerinde bozulma gösteren benzer sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmalar, oksidatif stresin NP'lerin patogenezinde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Doğru ve ark. ile Uneri ve ark.

NP'lerin gelişiminde ROS'un rolünü araştırmış ve ROS'un NP'lerin patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini bildirmiştir (89) - (90). Uneri ve ark. ayrıca NP dokularında çalıştıkları numunelerde yüksek ROS seviyeleri bildirmiş ve doku hasarı ile NP arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (90). Çalışmamızda ise ESC öncesi ve sonrası ölçülen serumda ROS düzeylerinde postoperatif istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir (p: 0,012; p<0.05). Bu düşüş nazal polipozis meydana getirdiği vücuttaki oksidan stresin, ESC sonrası azalması olarak yorumlanmıştır. Serumda çalıştığımız postoperatif ROS düzeylerindeki bu değişim enflamatuar bir süreç olan nazal polipozis hastalığının tedavi edilmesi sonrası azalması olarak yorumlanmıştır.

Lipid peroksidasyonu, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri gibi serbest radikallerin oluştuğu işlemdir. Bu, birincil ürünler olarak lipid peroksil radikalleri ve hidroperoksitlerin yanı sıra baskın ikincil ürünler olarak MDA ve 4-hidroksinonenal dahil olmak üzere karmaşık ürünlerin bir karışımına yol açar. MDA, TBA ile kolay reaksiyona girmesi nedeniyle biyomedikal araştırmalarda lipid peroksidasyonunun bir belirteci olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, bu geleneksel tahlilin basitçe "tiobarbitürik asit reaktif maddeleri" veya TBARS'ı ölçtüğü kabul edilir (91). TBARS tahlili genellikle bir ortamda genel oksidatif stres seviyelerinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir. Bizde çalışmamızda preoperatif-postoperatif lipid peroksidasyon düzeyleri için TBARS düzeylerini karşılaştırdık. TBARS düzeylerinde postoperatif düşüş gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.000; p<0.05). ESC ile hastanın lipid peroksidasyon göstergesi olarak TBARS düzeylerindeki düşüş, operasyon sonrası nazal polipozise bağlı inflamasyonun vücutta azaldığı buna bağlı olarakta oksidatif stres yükünün azaldığını düşündürmüştür. Lin ve ark. NP'li KRS ve kontrol grubunda yaptıkları çalışmada nazal polip dokusunda MDA düzeylerinin yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (92).

Oksidatif proteinler oksidatif stresin hassas belirteçleridir. Hücre fonksiyonlarına katılırlar ve inflamasyon mediatörü gibi davranırlar. Son yıllarda protein oksidasyonunun yeni bir belirteci olarak popülerlik kazanan ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP) oksidatif stresin proteinler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından değerli bir belirteçtir. AOPP, ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleridir. AOPP'nin protein

oksidasyonunu gösteren bir marker olduğu düşünöldüğünde, oksidatif stresin ön planda olduğu hastaların tespitinde rol oynayabilir. Veyseller ve arkadaşları 2008 yılında 24 NP'li ve 24 normal hastadan oluşan çalışmalarında serum AOPP düzeylerini değeriendirmişlerdir. NP grubunda serum AOPP düzeyleri istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek çıkmıştır (93). Bizim çalışmamızda ESC sonrası serum AOPP düzeyleri istatikselsel olarak anlamlı olmamakla beraber azalma gözlemlenmiştir (p: 0,216; p <0,05).

Serbest oksijen radikallerinin vücuttaki etkileri çeşitli enzimatik ve non enzimatik mekanizmalarla dengelenmeye çalışılır. Bu mekanizma antioksidan sistemi oluşturmaktadır. SOD, CAT, GSHPx, FRAP antioksidan sistem içerisinde yer almaktadır. Bu enzimler dışında E ve C vitaminleri de hücre içi antioksidan dengenin sağlanmasında önemli rol oynarlar. Hücre dışı antioksidan savunmadaysa sistein, albümin, serüloplasmin, haptogloblin, bilirubin, beta-karoten, transferrin, E ve C vitaminleri, alfa-1 antripsin gibi moleküller enzimlere göre daha fazla görev alırlar.

SOD süperoksit anyonunu hidrojen peroksite çeviren antioksidan sistemde rol almaktadır. 2006 yılında Cheng ve arkadaşları 8 NP'li hasta ile konka bülloza nedeniyle opere olan 8 hastadan aldıkları örneklerde SOD izoenzimlerini Western Blot ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemleriyle karşılaştırmışlardır. SOD 3 izoenzimlerinin polip dokusundaki ekspresyonlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (87). Çalışmamızda ESC sonrası; antioksidan sistemin göstergesi olan bu enzim, SOD düzeylerinde postoperatif artış mevcut olup istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,085; p>0.05).

Ekinci ve arkadaşları septum deviasyonu olan hastalarda septoplasti cerrahisi öncesi ve sonrası serum TAS, TOS ve paraoksanase1 (PON1) düzeylerini karşılaştırmış olup postoperatif TAS düzeylerinin arttığını TOS düzeylerinin ise azaldığı gözlemlenmişlerdir (94). Yani septoplasti cerrahisi sonrası antioksidan sistem parametresi TAS artar iken, oksidan sistem göstergesi TOS azalmıştır. Yine Bozkuş ve arkadaşları nazal polipli hastalarda serum ve polip dokularında oksidatif stresi değeriendirebilmek için total oksidan stres (TOS) ve total antioksidan stres (TAS) parametrelerini incelemişlerdir. Nazal septum deviasyonu (NSD) ve konka hipertrofisi olan hastalara göre oksidatif stresin arttığını, antioksidan

sistemin etkinliğinin azaldığını bildirmişlerdir (95). Bizim çalışmamızda da markerlar farklı olmakla beraber aynı sistem etkisi açısından CAT, GSHPx, FRAP ve Total-SH TAS gibi antioksidan sisteme ait marker göstergeleridir. CAT, hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya dönüştürür. Çalışmamızda ESC sonrası; antioksidan sistemin göstergelerinden biri olan; CAT enzim ölçümlerinde postoperatif düzeyleri, preoperatif düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış göstermiştir (p: 0,002; p <0.05). GSHPx; selenyum içeren lipit peroksitleriyle, hidrojen peroksiti detoksifiye eden bir enzimdir. Çalışmamızda ESC sonrası; antioksidan sistemin göstergelerinden biri olan GSHPx düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmemiştir (p: 0,655; p>0.05). FRAP ise Fe+3 Fe+2 indirgeyen antioksidan güç göstergesidir. ESC sonrası FRAP düzeylerinde, preoperatif düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış göstermiştir (p: 0,000; p <0.05). Total-SH grupları sistein amino asidi içeren GSH, albümin gibi çeşitli peptid ve proteinlerin yapılarındaki -SH gruplarını kapsar. Antioksidan aktive göstergelerinden biridir. Çalışmamızda ESC sonrası; antioksidan sistemin göstergelerinden biri olan Total-SH markerının postoperatif düzeyleri, preoperatif düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış göstermiştir (p: 0,000; p <0.05).

5.1 SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada NP tanılı uygun medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda FESS planlanmıştır. Preoperatif -Postoperatif oksidan markerlar (ROS, TBARS, AOPP) ile antioksidan markerların (FRAP, Total-SH, GSHPx, CAT, SOD) herbirinin serumda uygun şartlarda değişimlerine bakılmıştır. ROS TBARS ve AOPP' de azalma olurken; FRAP, Total-SH, CAT, SOD artış gözlenmiştir. ESC sonrası nazal kavite ve paranazal sinüslerin fizyolojik özellikleri kazandırılmaya çalışılmıştır. Hastaların preoperatif burun tıkanıklığı, burundan nefes alma güçlüğü şikayetleri ön planda olmak üzere postoperatif bu şikayetlerin azaldığı gözlenmiştir. Postoperatif oksidan marker serum düzeylerindeki azalma ve antioksidan marker serum düzeylerindeki artış bulgularımızda göze çarpmaktadır.

Çalışmamızda NP'li KRS inflamasyon kaskadının aktif olduğu ve uzun süren inflamasyona bağlı olarak vücutta oksidatif stresi arttıran hastalık

olarak düşünölmüştür. Uygun medikal tedavi modaliteleriyle yönetilemeyen NP'li KRS hastalarında nazal mukoza geri dönüşümsüz olarak hücrese! düzeyde değışim gösterebilir. Bu noktada EPOS 2020 de belirtilen endikasyon kriterlerine göre ESC planlanarak vücuttaki oksidatif stres azaltılabilir. Böylece hücrese! düzeyde değışim (remodelling) sürecinin geridönüşümsüz olması engellenerek vücuttaki kronik inflamasyona sekonder gelişen oksidatif yük azaltılır.



Kaynaklar

1. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.*1977; 59 (1) : 17-21.
2. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy.*1971; 29 (12) : 631-4.
3. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000; 25 (1) : 19-22.
4. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy.*1983; 50 (2) : 126-32.
5. Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J-Med Assoc Thail.* 2005; 88 (12) : 1966.
6. Bernstein JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005; 38 (6) : 1243-55.
7. Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P, Schneider-Stock R. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol-Res Pract.* 2008; 204 (7) : 511-24.
8. Kaygusuz I, Ilhan N, Karlidag T, Keles E, Yalçın S, Çetiner H. Free radicals and scavenging enzymes in chronic tonsillitis. *Otolaryngol Neck Surg.* 2003; 129 (3) : 265-8.
9. Wang RG, Jiang SC, Gu R. The cartilaginous nasal capsule and embryonic development of human paranasal sinuses. *J Otolaryngol.*1994; 23 (4) : 239-43.
10. Szolar D, Preidler K, Ranner G, Braun H, Kern R, Wolf G, vd. Magnetic resonance assessment of age-related development of the sphenoid sinus. *Br J Radiol.*1994; 67 (797) : 431-5.

11. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*1990; 247 (2) : 63-76.
12. Wormald PJ, Hoseman W, Callejas C, Weber RK, Kennedy DW, Citardi MJ, vd. The International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) and Classification of the Extent of Endoscopic Frontal Sinus Surgery (EFSS) : Classification of frontal sinus anatomy. *Int Forum Allergy Rhinol.* Temmuz 2016; 6 (7) : 677-96.
13. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. U: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, urednici. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment.* Providence (RI) : OceanSide Publications; 1997.
14. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109 (9) : 871-6.
15. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: origin, etiology, pathogenesis, and structure. Kennedy DW Bolger WE Zinreich SJ Dis Sinuses Diagn Manag Hamilt BC Decker. 2001; 57-68.
16. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*1996; 253 (7) : 435-9.
17. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol.*1999; 28 (4) : 717-22.
18. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2007; 133 (7) : 705-9.
19. Yang P, Chen S, Zhong G, Kong W, Wang Y. Agonist of PPAR- γ reduced epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps via inhibition of high mobility group box1. *Int J Med Sci.* 2019; 16 (12) : 1631.

20. Full Text [İnternet]. [a. yer 22 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://www.amedeolucente.it/public/Contemporary%20Classification%20of%20Chronic%20Rhinosinusitis%20Beyond%20Polyps%20vs%20No%20Polyps.pdf>
21. Araujo E, Dall C, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AR. Microbiologia do meato médio na rinossinusite crônica. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007; 73 (4) : 549-55.
22. Hayes SM, Biggs TC, Goldie SP, Harries PG, Walls AF, Allan RN, vd. Staphylococcus aureus internalization in mast cells in nasal polyps: Characterization of interactions and potential mechanisms. J Allergy Clin Immunol. Ocak 2020; 145 (1) : 147-59.
23. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. İçinde: International forum of allergy & rhinology. Wiley Online Library; 2014. s.93-103.
24. Khajeh F, Motazedain MH, Safarpour Z, Meshkibaf MH, Miladpoor B. Prevalence of H. pylori in patients with nasal polyposis in Vali Asr hospital, Southern Iran. Iran Red Crescent Med J. 2011; 13 (6) : 436.
25. Zhong C, Jiang Z, Zhang X. Effect of distribution of nasal polyps in ostiomeatal complex on long-term outcomes after endoscopic surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015; 272 (12) : 3757-62.
26. Varshney H, Varshney J, Biswas S, Ghosh SK. Importance of CT scan of paranasal sinuses in the evaluation of the anatomical findings in patients suffering from sinonasal polyposis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016; 68 (2) : 167-72.
27. Kang SH, Dalcin P de TR, Piltcher OB, Migliavacca R de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. J Bras Pneumol. 2015; 41: 65-76.
28. Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a review. The Laryngoscope. 2019; 129 (5) : 1053-9.
29. Lavin J, Min JY, Lidder AK, Huang JH, Kato A, Lam K, vd. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. The Laryngoscope. 2017; 127 (10) : 2210-8.

30. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Neck Surg.* 2010; 143 (1) : 147-51.
31. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, vd. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology.* 2005; 23 (23) : 1-87.
32. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993; 31: 183-183.
33. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009; 23 (2) : 139-44.
34. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic predictors of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018; 32 (4) : 252-7.
35. Izuhara K, Ohta S, Ono J. Using periostin as a biomarker in the treatment of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8 (6) : 491-8.
36. De Schryver E, Derycke L, Calus L, Holtappels G, Hellings PW, Van Zele T, vd. The effect of systemic treatments on periostin expression reflects their interference with the eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2017; 55 (2) : 152-60.
37. Obaseki D, Potts J, Joos G, Baelum J, Haahtela T, Ahlström M, vd. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy.* 2014; 69 (9) : 1205-14.
38. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *İçinde: International forum of allergy & rhinology. Wiley Online Library;* 2018. s.461-70.

39. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011; 154 (5) : 293-302.
40. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 1998; 112 (11) : 1042-6.
41. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30 (3) : 195-200.
42. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, vd. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy.* 2011; 66 (1) : 141-8.
43. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, vd. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (1) : 110-6.
44. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, Del Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P. Omalizumab as a provoking factor for venous thromboembolism. *Drug Target Insights.* 2019; 13: 1177392819861987.
45. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, vd. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019; 74 (12) : 2312-9.
46. Fokkens WJ, Hellings PW. Avrupa ve Uluslararası Rinoloji Dernekleri ve Avrupa ORL-HNS Konfederasyonu'nun Resmi Dergisi. 2020; 465.
47. Fokkens ve Hellings - 2020 - Avrupa ve Uluslararası Rinoloji Dernekleri ve Avru. pdf.
48. Neel HB, Harner SG, Rice DH. Endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Neck Surg.* 1994; 111 (1) : 100-10.
49. Dua K, Chopra H, Khurana AS, Munjal M. CT scan variations in chronic sinusitis. *Indian J Radiol Imaging.* 2005; 15 (3).

50. Error M, Ashby S, Orlandi RR, Alt JA. Single-Blinded Prospective Implementation of a Preoperative Imaging Checklist for Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Ocak 2018; 158 (1) : 177-80.
51. Abtin T, Amy KH, Mark GS, Scott R, Lanny GC. Quality of life and complications following image-guided endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Neck Surg*. 2006; 135 (1) : 76-80.
52. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Neck Surg*. 2010; 143 (4) : 573-8.
53. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (4).
54. Casale M, Costantino A, Sabatino L, Luchena A, Moffa A, Cassano M, vd. Minimally invasive surgery under local anaesthesia for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: our experience in older adults. *J Laryngol Otol*. 2020; 134 (2) : 145-9.
55. Kenned DW, Zinreich SJ, Kuhn F, Shaalan H, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *The Laryngoscope*. 1987; 97 (S43) : 1-9.
56. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified Lothrop procedure: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2009; 119 (9) : 1828-33.
57. Goel AK, Yadav SPS, Ranga R, Gulia JS, Goel R. Comparative study of septoplasty alone and with FESS in maxillary sinusitis with septal deviation. *Clin Rhinol Int J*. 2012; 5 (1) : 19-24.
58. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, vd. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*. 1987; 107 (4) : 526-45.
59. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014.

60. Frankel EN, Neff WE. Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochim Biophys Acta BBA-Lipids Lipid Metab.*1983; 754 (3) : 264-70.
61. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33 (3) : 337-49.
62. Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem.*1991; 266 (32) : 22028-34.
63. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;
64. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX) : Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alex J Med.* 2018; 54 (4) : 287-93.
65. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radic Biol Med.* 2003; 35 (3) : 236-56.
66. Wang H, Joseph JA. Quantifying cellular oxidative stress by dichlorofluorescein assay using microplate reader. *Free Radic Biol Med.*1999; 27 (5-6) : 612-6.
67. Münch G, Keis R, Weßels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, vd. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA.1997;
68. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.*1968; 25: 192-205.
69. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem.*1996; 239 (1) : 70-6.

70. Olszowiec-Chlebna M, Trzciński K, Stelmach I. Massive nasal polyposis in a patient with newly diagnosed cystic fibrosis. *Adv Respir Med.* 2017; 85 (2) : 121-3.
71. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stockh).* Mart 2002; 122 (2) : 179-82.
72. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Temmuz 2003; 112 (7) : 625-9.
73. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2002; 122 (2) : 179-82.
74. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study - Klossek - 2005 - Allergy - Wiley Online Library [Internet]. [a. yer 10 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1398-9995.2005.00688.x>
75. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, vd. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* Mayıs 2013; 131 (5) : 1350-60.
76. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Ağustos 2016; 4 (4) : 565-72.
77. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* Şubat 2015; 45 (2) : 328-46.
78. As S, Ag H, M S, Bk T, Tl K, Js G, vd. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. Kasım 2015 [a. yer 12 Temmuz 2022]; 5 (11). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077513/>
79. Newton JR, Ah-See KW. A review of nasal polyposis. *Ther Clin Risk Manag.* Nisan 2008; 4 (2) : 507-12.
80. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol Transl Integr.* 1997; 82 (2) : 291-5.

81. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients 1. FASEB J.1987; 1 (6) : 441-5.
82. Hao W, Zhu Y, Meng L, Ni C, Yang J, Zhou H. Serum paraoxonase, arylesterase activity, and oxidative status in patients with nasal polyp. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013; 270 (6) : 1861-5.
83. Chung DH, Lee KH, Kim SW, Shin SY, Cho JS. Comparison of pre-and post-operative stress levels in patients with allergic rhinitis and non-allergic rhinitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012; 269 (11) : 2355-9.
84. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. Jama. 2003; 290 (14) : 1906-14.
85. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128 (4) : 728-32.
86. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. Am J Rhinol. 2000; 14 (5) : 279-90.
87. Cheng YK, Hwang GY, Lin CD, Tsai MH, Tsai SW, Chang WC. Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients. The Laryngoscope. 2006; 116 (3) : 417-22.
88. Jeanson L, Kelly M, Coste A, Guerrero IC, Fritsch J, Nguyen-Khoa T, vd. Oxidative stress induces unfolding protein response and inflammation in nasal polyposis. Allergy. Mart 2012; 67 (3) : 403-12.
89. Doğru H, Delibaş N, Döner F, Tüz M, Uygur K. Free radical damage in nasal polyp tissue. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. Mayıs 2001; 124 (5) : 570-2.
90. Uneri C, Oztürk O, Polat S, Yüksel M, Haklar G. Determination of reactive oxygen species in nasal polyps. Rhinology. Eylül 2005; 43 (3) : 185-9.
91. Khoubnasabjafari M, Soleymani J, Jouyban A. Avoid using spectrophotometric determination of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress. Biomark Med. Haziran 2018; 12 (6) : 551-4.

92. Lin H, Ba G, Tang R, Li M, Li Z, Li D, vd. Increased Expression of TXNIP Facilitates Oxidative Stress in Nasal Epithelial Cells of Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. Eylül 2021; 35 (5) : 607-14.
93. 2010-6-2-105-Veyseller. pdf [İnternet]. [a. yer 12 Ağustos 2022]. Erişim adresi: [http: //b-ent. be/Content/files/sayilar/53/2010-6-2-105-Veyseller. pdf](http://b-ent.be/Content/files/sayilar/53/2010-6-2-105-Veyseller.pdf)
94. Ekinci A, Karataş D, Yetiş A, Demir E, Ozcan M. The effects of septoplasty surgery on serum oxidative stress levels. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. Temmuz 2017; 274 (7) : 2799-802.
95. Bozkus F, San I, Ulas T, Iynen I, Yesilova Y, Guler Y, vd. Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. Ağustos 2013; 33 (4) : 248-53.

 İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)
--	---

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Nazal polipozis ön tanılı hastalarda FESS operasyonun oksidatif stres üzerine olan etkisi” adlı çalışma

Sayın katılımcı

“Nazal polipozis ön tanılı hastalarda FESS operasyonun oksidatif stres üzerine olan etkisi” adlı bir çalışma yapılması planlanmaktadır. Bu çalışma ile tarafınıza yapılan Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi ameliyatının kanda oksidatif strese olan etkisine bakılacaktır. Ek bir cerrahi müdahale içermektedir . Sadece operasyon öncesi ve sonrası 1 adet sarı tüp ile kan değerleriniz analiz edilecektir. Bu nedenle bu çalışmanın yapılmasının tarafınıza herhangi bir zararı olmayacaktır. Çalışma tamamlandıktan sonra proje yürütücüsü olan Dr.Gül ACAR ‘dan çalışmayla alakalı sonuçlar elde edebilirsiniz. Bu çalışma süresince ve sonucunda hiçbir belgede isminiz yer almayacaktır. Çalışmada sadece gönüllü katılımcılar ile yürütülecektir. Çalışmaya katılmak isteyen hakemler bu bilgilendirme formunu okuyup imzalamak ile hükümlüdür

Çalışmamız hastanemiz etik kurulundan izin alınarak gerçekleştirilmektedir.

Katılımınız için teşekkür ederiz.

Doktor

İmza

 İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)
--	---

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ediyorum. Yukardaki gönüllü bilgilendirme metnini okudum. Bunlar hakkında bana sözlü açıklama yapıldı. İstedğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
.....
- İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
.....
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum
.....

Hastanın Adı-Soyadı

Tel ve Adres:

İmza:

Doğum Tarihi:

Tarih:

Araştırmacı İsmi:

İmzası

Hastanın şuuru kapalı veya anlamayacak

durumda ise hasta vasisinin adı soyad ve yakınlığı: İmzası

Tanık Adı-Soyadı:

İmzası